

Année 1965 - N° 211

LE DOSAGE DE L'ACIDE CITRIQUE SANGUIN ET URINAIRE DANS LES AFFECTIONS OSSEUSES

Travail de la clinique médicale B de la faculté de Médecine de Lyon
Professeur P.-P. RAVAUULT - Professeur Agrégé E. LEJEUNE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 22 décembre 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BRAEMER Philippe

ancien externe des Hôpitaux

né le 11 juillet 1937

à Paris (XII^e)

EDITIONS DE L'A.G.E.L.

20, rue François-Garcin - LYON (3^e)

1965

Année 1965 - N° 211

LE DOSAGE DE L'ACIDE CITRIQUE SANGUIN ET URINAIRE DANS LES AFFECTIONS OSSEUSES

Travail de la clinique médicale B de la faculté de Médecine de Lyon
Professeur P.-P. RAVAUULT - Professeur Agrégé E. LEJEUNE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 22 décembre 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BRAEMER Philippe

ancien externe des Hôpitaux

né le 11 juillet 1937

à Paris (XII^e)



EDITIONS DE L'A.G.E.L.

20, rue François-Garcin - LYON (3^e)

1965

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : M. M. LEVRAT
M. L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - MOURIQUAND - GARIN - GATE - MARTIN -
GABRIELLE - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET
POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio- vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADIARD	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine Légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique

MM. MOUNIER-KUHN

PAUFIQUE
THIERS

BRUN
CREYSSEL

DARGENT
GUICHARD
GIRARD Paul
LATARJET
PEYCELON
GIRARD Marcel
VACHON
GALY
PAPILLON
JEUNE

GONIN
MONNET
BANSSILLON
CHATONNET
GUINET
TRILLAT
FREIDEL
MARION Joseph

DORCHE

DUMONT Louis
PERROT
CIER J.F.
PERRIN J.

MICHAUD Pierre
MATHIEU
FAUCON
BERTOYE
VINCENT D.
X

X
X
X

Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et
d'audio-phonologie
Clinique ophtalmologique
Clinique de dermatologie, syphiligraphie
et allergologie
Clinique de pneumo-phtisiologie
Clinique chirurgicale orthopédique et
traumatologique
Clinique carcinologique
Anatomie pathologique
Pathologie générale et expérimentale
Anatomie
Pathologie chirurgicale
Clinique médicale D
Pathologie médicale
Physio-pathologie des voies respiratoires
Radiologie
Clinique médicale infantile et hygiène
du 1er âge
Thérapeutique
Bactériologie
Physiologie et pathologie obstétricales
Physiologie B
Clinique endocrinologique
Clinique de chirurgie orthopédique
Clinique stomatologique
Clinique de chirurgie et d'orthopédie
infantiles
Matière médicale et législation pharma-
ceutique
Histologie et embryologie
Chimie
Physiologie A
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie
opératoire
Clinique de chirurgie cardiaque
Clinique gynécologique
Biologie médicale et pharmacodynamie
Clinique des maladies infectieuses
Biochimie appliquée
Hydrologie thérapeutique, climatologie
et écologie sociale
Chimie biologique et médicale
Clinique médicale infantile
Clinique chirurgicale B



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553416_0047

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
	MANSUY	Neuro-chirurgie
	COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
	LACROIX	Hygiène et climatologie
	LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
	LECUIRE	Neuro-chirurgie
	REVOL	Médecine générale
	GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
	CIER André	Pharmacie chimique et Pharmacologie
	PONT Maurice	Médecine générale
	TRAEGER	Pathologie métabolique et rénale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	ROMAN	Parasitologie
	FEROLDI	Anatomie pathologique
	MORET	Physique biologique
	ODDOUX	Botanique et cryptogamie
	De SOLLIERS	Chimie analytique
	DESPIERRES	Médecine générale
	GARIN	Parasitologie
	TOLOT	Médecine du travail
	THIVOLET	Hygiène

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES TITULAIRES

MM.	CREYSSEL Roger	Chimie biologique
	PINET	Electro-radiologie
	GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
	DESCOTES	Chirurgie générale
	JOUVET	Pathologie expérimentale
	PEYRIN	Physique biologique
	TOMMASI	Anatomie pathologique
	BUFFARD	Electro-radiologie
	LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
	De MOURGUES F.	Stomatologie
	NAUSSAC	Maladies infectieuses
	REBOUILLAT	Chirurgie générale
	ROMAGNY	Pédiatrie
	DELAHAYE	Médecine générale
	DELEUZE	Anesthésiologie
	GIRAUD	Electro-radiologie, diagnostic et thérapeutique

MM.	MICHEL	Anesthésiologie
	FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
	MICHOULIER	Chirurgie générale
	COLOMB	Dermatologie
	LAMBERT	Médecine générale
	FRIES	Médecine générale
	GILLY	Pédiatrie
	ROBERT	Médecine générale
	BOUCHET	Anatomie
	BETHENOD	Pédiatrie
	GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
	KALB	Pneumo-phtisiologie
	SOUSTELLE	Chirurgie générale
	VIALA	Médecine générale
	VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
	COLIN	Médecine Légale
	BERTRAND	Chimie biologique

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES STAGIAIRES

MM.	FAVRE-GILLY	Hématologie
	GIROD	Histologie et embryologie
	GRAS	Chimie biologique
	MALLEIN	Chimie analytique
	RIFFAT	Hygiène
	FLANDROIS	Physiologie
	VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
	ROLLET	Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

MM.	MARION Pierre	Chirurgie générale
	BONAMOUR	Ophtalmologie
	De MOURGUES Georges	Chirurgie générale
	DEVIC	Médecine générale
	DUMONT Martial	Obstétrique
	DURAND	Urologie
	FRANCILLON	Chirurgie générale
	SAUBIER	Chirurgie générale
	SCHOTT	Neuro-psychiatrie
	ALLEGRE	Neuro-chirurgie
	CHASSARD	Electro-radiologie
	FAYSSE	Orthopédie
	GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
	GARDE	Médecine générale

HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie
NOTTER	Gynécologie obstétricale

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. le Professeur P.P. RAVAUULT
- Assesseurs : MM. le Professeur VIGNON
le Professeur Agrégé LEJEUNE
le Professeur Agrégé NOEL

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse

A MON FILS

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre PRAVAULT

Nous le prions d'accepter nos humbles remerciements
pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son service
et pour l'honneur qu'il nous fit en acceptant la
Présidence de notre Jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VIGNON

Nous n'avons pas eu, au cours de l'externat, le privilège de suivre son enseignement, nous nous réjouissons particulièrement de pouvoir le faire prochainement au cours de la préparation du certificat d'études supérieures de Rhumatologie.

Nous lui adressons nos vifs remerciements pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de faire partie de notre jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ LEJEUNE

Médecin des Hôpitaux

Il nous a suggéré le sujet de notre thèse et nous a constamment prodigué ses conseils éclairés pour la rédaction de ce travail, Nous le prions d'agréer l'expression de notre vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE NOËL

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude
pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de nous juger.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

Monsieur le Professeur J. BRUN

Monsieur le Professeur THIVOLET

Monsieur le Professeur Agrégé BETHENOD

Monsieur le Professeur WERTHEIMER

Monsieur le Professeur Agrégé SOUSTELLE

Monsieur le Professeur GUICHARD.

INTRODUCTION

L'exploration des maladies osseuses, a fait surtout appel jusqu'à ces dernières années à l'étude du métabolisme phosphocalcique auquel l'apport des radio-isotopes a récemment donné un regain d'intérêt.

Malgré leur importance, le phosphore et le calcium ne constituent cependant qu'une partie des constituants de l'os et l'on peut se demander si l'étude d'autres éléments appartenant à la trame minérale ou organique du squelette n'est pas susceptible d'apporter des éléments d'information supplémentaires sur son métabolisme.

Tout récemment cette idée a conduit à étudier les modifications de l'hydroxyprolinurie au cours des affections osseuses. Depuis plusieurs années elle a amené également un certain nombre d'auteurs à étudier la citrémie et la citrurie au cours des affections squelettiques.

Dans le présent travail, qui nous a été confié comme sujet de notre thèse inaugurale par Monsieur le Professeur RAVAUT et Monsieur le Professeur Agrégé LEJEUNE, nous retracerons tout d'abord brièvement l'histoire de l'isolement et du dosage de l'acide citrique, puis nous rappellerons son métabolisme, ses méthodes de dosage et son taux normal dans le sang et les urines chez l'individu sain.

Nous étudierons ensuite sur la base des données de la littérature et des observations qui nous ont été confiées par Monsieur le Professeur RAVAUT et Monsieur le Professeur Agrégé LEJEUNE, les variations de la citrémie et de la citrurie au cours des diverses affections viscérales, de maladies rhumatismales et de certaines arthropathies enfin et surtout de certaines maladies osseuses.

Nous essaierons ainsi de dégager de cette étude la place du dosage de l'acide citrique et plus précisément la valeur sémiologique d'une hypercitrémie en pathologie osseuse.

I - RAPPEL HISTORIQUE.

L'acide citrique fut isolé pour la première fois à l'état pur à partir du citron par K. WILHELM SCHEELE en 1784 et c'est en 1880 que sa synthèse fut réalisé par GRIMAUUX et ADAM.

SOXHLET et HENKEL le mirent en évidence dans les tissus animaux en 1888, mais sa présence dans le sang ne fut décelée qu'en 1916 par SALANT et WISE et en 1917 dans les urines par AMBERG et MACCLURE.

Les premiers dosages quantitatifs furent obtenus grâce à la méthode enzymatique de THUMBERG vers 1930, en particulier par BENNI OESTBERG et SCHERSTEN tant dans le sang que dans tous les liquides biologiques de l'organisme.

L'acide citrique fut l'objet d'une part de recherches biochimiques, dont l'aboutissant fut la mise au point du cycle tricarboxylique publié par KREBS en 1947, d'autre part de recherches cliniques : dans un premier temps, on tenta de mettre en évidence des variations de la citrémie et de la citrurie dans un grand nombre d'états pathologiques : diabète, troubles de l'équilibre acidobasique du sang, insuffisance hépatique surtout. En 1937 SJÖSTROM publiait une importante étude statistique de la citrémie au cours d'affections les plus diverses : parmi celles-ci deux hyperparathyroïdies et deux hypoparathyroïdies post opératoires. Ce fut là le point de départ d'un second cycle de travaux consacrés plus particulièrement aux rapports de l'acide citrique avec le métabolisme osseux et ses troubles, travaux expérimentaux concernant les effets et le mode d'action de la parathormone (DICKENS - THUNBERG - ALWALL) de la vitamine D (HARRISSON) du cortisol (NATELSON) de l'hormone de croissance (HENNEMAN), travaux dont LICHTWITZ fit la synthèse en 1960, en même temps qu'il donnait les premiers résultats d'ensemble de la citrémie au cours des principales ostéopathies.

II - RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.

A - Répartition dans l'organisme.

Dans le sang l'acide citrique peut être dosé en quantité variable avec l'espèce animale envisagée : 45 mg/litre dans le sérum du rat, de 15 à 30 mg/litre chez l'homme selon les méthodes de dosage. L'acide citrique du sang se trouve pratiquement en totalité dans le sérum. NATELSON a montré que les hématies, cellules dont le métabolisme est diminué en contiennent très peu. Dans les tissus on trouve l'acide citrique en quantité variable avec l'organe. L'os paraît en contenir la plus grande partie. Selon DICKENS et THUNBERG 70 % de l'acide citrique de l'organisme se trouve dans l'os. Il en existe aussi des quantités importantes dans le foie, l'intestin et le rein.

B - Origines de l'acide citrique sanguin.

1 - L'acide citrique exogène :

Les agrumes, le lait contiennent de l'acide citrique et l'alimentation quotidienne en apporte à l'organisme. Arrivé dans l'intestin, l'acide citrique est en partie catabolisé par les cellules des glandes intestinales, en partie absorbé et on le trouve en quantité accrue dans la circulation portale en période digestive. Mais cet acide citrique exogène ne paraît pas dépasser l'étape hépatique où il est détruit de façon quasi totale. En effet, la veine sushépatique contient moins d'acide citrique que la veine porte.

SJÖSTROM a montré que même des apports alimentaires considérables d'acide citrique étaient incapables d'élever la citrémie chez l'homme à plus de 27 mg/litre et pendant quelques minutes seulement. Le même auteur par des perfusions de foie chez le lapin a montré que celui-ci était capable de débarrasser le liquide perfusé de 100 fois son taux normal en acide citrique, alors que le foie a été lésé par un corps toxique tel que l'allylformiate, cette destruction était réduite.

L'acide citrique sanguin ne provient donc pas de l'alimentation ou en très faible partie.

2 - L'acide citrique endogène :

On sait que l'activité cellulaire puise son énergie dans une suite de réactions biochimiques de dégradation connue sous le nom de cycle tricarboxylique ou cycle de KREBS.

Formule de l'acide citrique

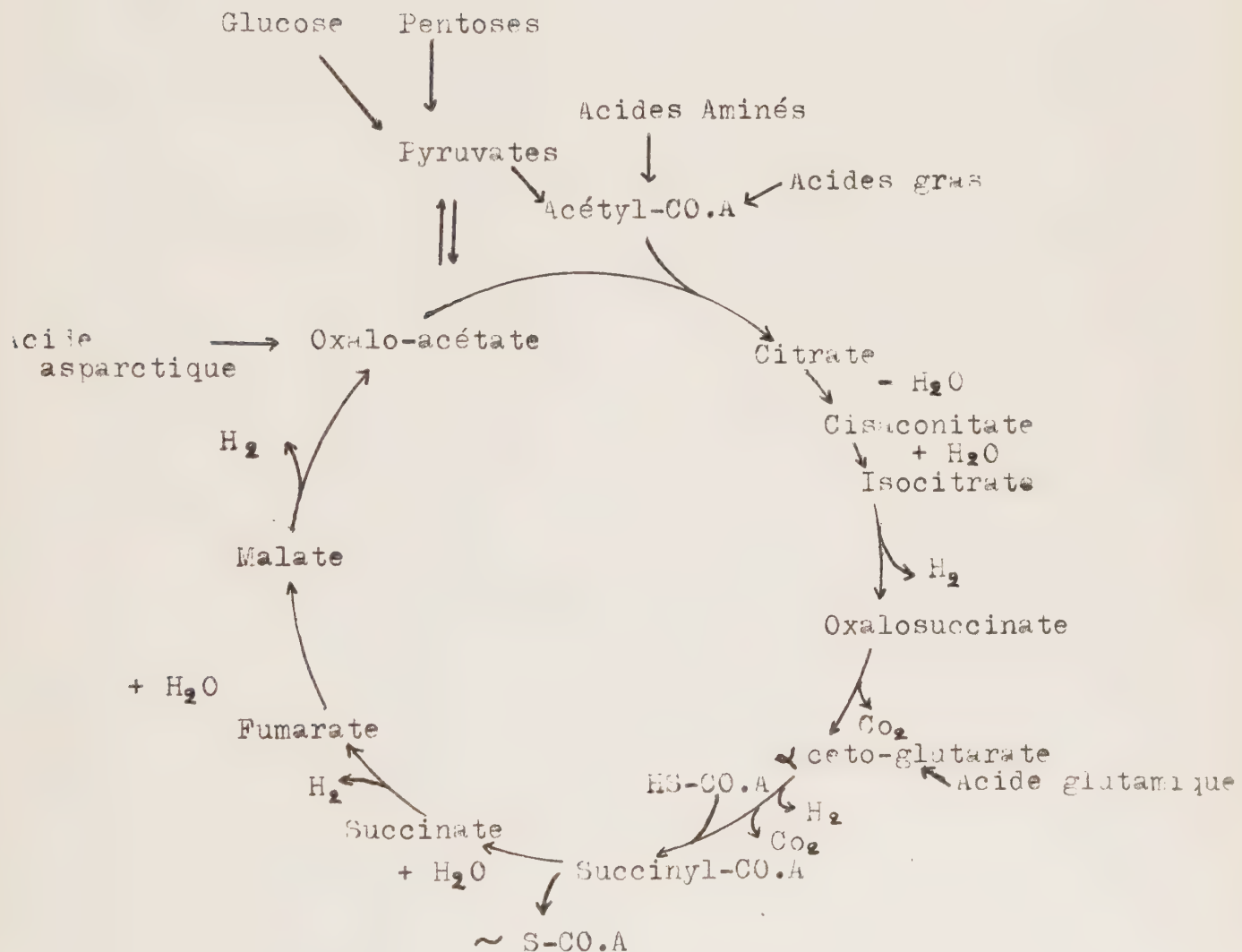
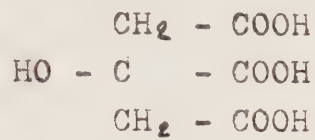
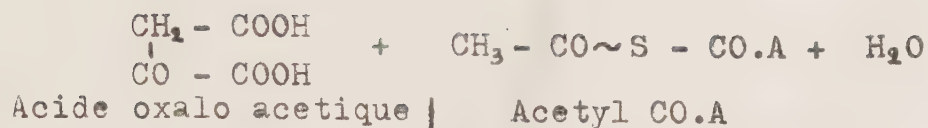
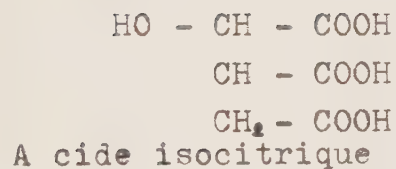
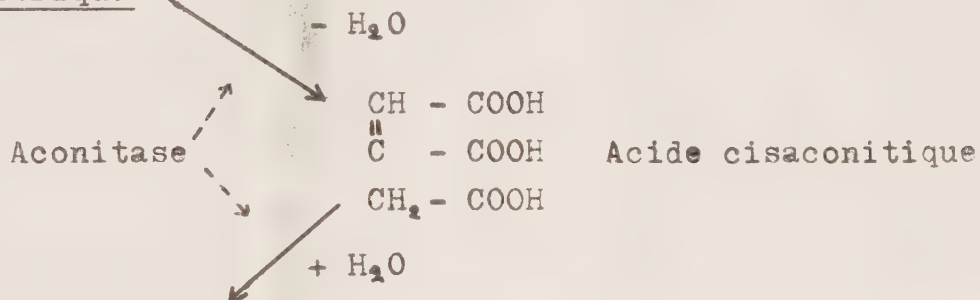
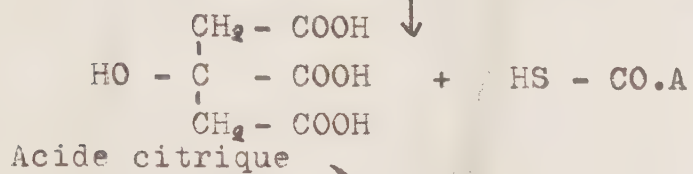


Schéma simplifié du cycle de Krebs



←-- Enzyme condensant



←-- Déshydrogénase isocitrique



L'acide citrique est le premier maillon de cette chaîne. Sa destruction aboutit à la formation d'acides à 6 atomes de carbone : acides cisaconitique, isocitrique, oxalosuccinique, puis à 5 atomes de carbone : acide céto-glutarique, puis à 4 atomes de carbone : succinique, fumarique, malique, enfin oxaloacétique qui se trouve à l'origine d'un nouveau cycle. Le bilan total de cette dégradation est le suivant : libération de 8 atomes d'hydrogène sous forme d' H_2O , de deux atomes de carbone sous forme de CO_2 et d'une certaine quantité d'énergie par l'intermédiaire de 12 adénosine triphosphate (Lynen).

L'acide citrique résulte de la condensation de l'acide oxaloacétique -qui provient donc du cycle lui-même, mais aussi de la dégradation des glucides par l'intermédiaire de l'acide pyruvique, de l'acide aspartique et indirectement de la glutamine- avec un acétyl coenzyme A qui représente le terme commun de la dégradation des glucides, des acides gras et de la fraction carbonnée des protéines et qui constitue en quelque sorte la recharge énergétique du cycle.

Toutes les réactions du cycle de KREBS sont enzymatiques et tous les enzymes qui y président ont été à ce jour isolés dans les mitochondries des cellules animales.

La condensation de l'acide oxaloacétique et de l'acétyl coenzyme A se fait grâce à l'enzyme condensante d' OCHOA. Le passage acide citrique, acide isocitrique se fait de façon plus complexe par l'intermédiaire de l'acide cisaconitique grâce à une cisaconitase qui maintient les 3 corps dans un équilibre constant à raison de 90 % d'acide citrique, 4 % d'acide cisaconitique et 6 % d'acide isocitrique. L'acide isocitrique perd ensuite deux atomes d'hydrogène grâce à une déshydrogénase et est ainsi transformée en acide oxalosuccinique. On peut donc penser que le taux de l'acide citrique intracellulaire sera augmenté par toute cause capable d'activer l'enzyme condensante, ou bloquant l'activité de la cisaconitase ou de la deshydrogénase isocitrique. Le fluoroacétate et le fluorocitrate bloquent la cisaconitase et permettent ainsi d'élever artificiellement le taux de l'acide citrique dans les tissus.

On sait également que les liquides intracellulaires des cellules très actives contiennent plus d'acide citrique que celles dont le métabolisme est ralenti.

On voit donc que l'acide citrique n'est qu'une étape dans une suite de réactions intracellulaires : il n'est synthétisé que pour être aussitôt détruit. Son taux dans le tissu représente donc, à un moment donné, un

équilibre entre cette destruction et cette synthèse. On peut cependant penser qu'une certaine quantité de l'acide citrique, ainsi produit dans les cellules, échappe provisoirement au cycle de KREBS. En effet, bien que du fait de ses propriétés physicochimiques, il passe difficilement la membrane cellulaire, une certaine quantité d'acide citrique fait cependant issue hors de la cellule vers les liquides extracellulaires et le sang. C'est cette fuite qui est responsable de la citrémie.

A priori tous les tissus paraissent capables de laisser sortir l'acide citrique vers le sang. Beaucoup d'auteurs pensent pourtant que cette libération se fait de façon prédominante à partir du tissu osseux. En effet, MARTENSON a mis en évidence que la veine fémorale contenait plus d'acide citrique que le sang artériel carotidien ; et NEUMAN et COLL que le sang veineux s'écoulant de fins canaux pratiqués dans un fémur de lapin était plus riche en acide citrique que le sang artériel. On sait d'autre part depuis THUNBERG et DICKENS que l'os est proportionnellement le tissu le plus riche en citrate et que les enzymes du cycle de KREBS existent en abondance dans les cellules osseuses. Signalons cependant que ce problème n'est pas absolument résolu, en effet, en 1956, AMSTRONG et SINGER, s'appuyant sur une expérimentation avec le carbone radioactif, ont combattu cette idée. Pour eux l'acide citrique sanguin, comme d'ailleurs l'acide citrique osseux proviendraient de tous les tissus de l'organisme, et il existerait entre eux un équilibre dynamique.

C - Cycle de l'acide citrique dans l'organisme.

1 - Etape sanguine.

L'acide citrique ne se trouve pas à l'état libre dans le sang, il est en totalité lié au Calcium et au Magnésium. On sait depuis les travaux de HASTINGS et de SHEAR et KRAMER qu'il forme avec ces deux éléments des composés solubles. "Un excès de citrate augmente la solubilité d'une solution d'un seul pauvre en Calcium soluble et inhibe les effets de l'ion Ca^{++} ... On peut penser qu'il se forme un complexe indissociable de citrate de Calcium et une réduction du taux en ion Ca^{++} ". (HARRISON). Cette propriété du citrate de chélater les ions Ca^{++} est utilisée, on le sait, pour rendre incoagulable le sang des transfusions. Elle explique aussi les accidents à type de Tétanie au cours des exsanguinotransfusions du nouveau-né, lorsque existe un excès de citrate dans le sang transfusé.

Le complexe formé par l'acide citrique et le Calcium se présente en fait sous deux formes dont on ignore les proportions réciproques :

- du citrate tricalcique dans lequel deux molécules de citrate chélatent 3 atomes de Calcium et qui ne présente aucune activité chimique.

- du citrate monocalcique dans lequel une fonction acide de l'acide citrique reste libre et qui se comporte en solution comme un anion.

Dans le plasma humain ce complexe de citrate de calcium ne porte que sur 5 % du Calcium total -soit 5 mg de Calcium par litre qui constitue la partie du Calcium ultrafiltrable non ionisée- Les modifications habituellement faibles de la citrémie dans les conditions normales n'entraînent donc pas de modification sensible de la solubilité du Calcium sanguin.

2 - Etape tissulaire.

Le citrate de calcium sanguin est probablement détruit dans les tissus par dégradation de l'acide citrique, qui rejoint ainsi le cycle de KREBS des cellules, et libération du calcium dans le sang. Cette dégradation paraît pouvoir se faire dans tous les tissus mais principalement au niveau du foie et de l'intestin.

3 - Elimination.

- Une élimination d'acide citrique a probablement lieu de façon très accessoire dans le lait, mais c'est essentiellement au niveau du rein qu'elle peut avoir lieu.

- MARTENSON montra que la veine rénale contenait moins d'acide citrique que l'artère. Cette différence était chez le lapin de 0,30 mg/100 ml. Récemment BRODWALL et LAAKE, en cathétérissant la veine rénale chez l'homme ont montré que cette différence atteignait chez lui 0,50 mg/100 ml.

Une grande quantité d'acide citrique est filtrée au niveau du glomérule rénal, mais seule une petite partie est éliminée dans les urines (chez l'homme 300 à 1 000 mg/24 heures). La plus grande part est réabsorbée au niveau du tubule rénal et, soit métabolisée dans les cellules du rein, soit rejetée dans la circulation veineuse. Par ailleurs la cellule rénale synthétise une certaine quantité d'acide citrique dont une faible part est libérée dans les urines. L'acide citrique urinaire a donc deux origines : le courant sanguin et la cellule rénale. On a montré qu'une diminution de la citrurie pouvait être un stigmate précoce de l'insuffisance rénale (NORDMAN).

D - Rôles de l'acide citrique.

1 - Au niveau de la cellule, le rôle de l'acide citrique ne peut être dissocié de celui du cycle de KREBS : rôle de support énergétique essentiel à la vie cellulaire.

2 - Rôle de l'acide citrique dans les mouvements du Calcium.

a) - Au niveau de l'intestin.

Si l'acide citrique exogène alimentaire ne joue aucun rôle sur la citrémie, celui qu'il joue dans le passage du calcium à travers la barrière intestinale paraît très intéressant. L'acide citrique favoriserait le passage du calcium en le complexant dans la lumière intestinale et en le transportant sous cette forme de citrate tricalcique inerte à travers la cellule intestinale vers le sang portal. Toujours sous la même forme le citrate tricalcique arrive au foie, où le citrate est détruit et le calcium libéré sous forme de Calcium protéique dans la circulation. Des expériences de SHOHL et BUTLER de YENDT et HOWARD et de HARRISON, il ressort d'autre part qu'en complexant le calcium dans la lumière intestinale, le citrate favorise aussi le passage du phosphore en évitant toute collusion entre le calcium et lui. Ainsi s'explique la guérison du rachitisme chez des enfants par l'administration par os d'acide citrique sans augmentation des apports de calcium et de phosphore. (SHOHL et BUTLER)

b) - Au niveau de l'os.

On a invoqué un rôle de l'acide citrique aussi bien dans l'ostéogénèse que dans l'ostéolyse.

Pour PERKINS et DIXON, les enzymes qui facilitent la synthèse et la destruction de l'acide citrique sont augmentés au niveau du cartilage de conjugaison en voie de développement, mais l'acide citrique paraît s'accumuler dans les zones de tissus osseux adulte.

LASKIN, ENGEL et LEHMANN ont trouvé un taux d'acide citrique augmenté dans l'os de pigeon en phase d'apposition. Ces auteurs invoquent un rôle de l'acide citrique dans la fixation du calcium sur la matrice protéique : ils pensent qu'à petite dose il formerait avec le calcium un précipité insoluble. Il semble toutefois qu'actuellement on attribue moins d'importance aux notions de produit de solubilité du calcium et du phosphore, qu'aux affinités des mucoprotéines pour le calcium. D'autre part, on connaît mieux l'enchaînement des phénomènes qui aboutissent à la formation des cristaux

d'hydroxyapatite de l'os adulte : d'après DALLEMAGNE le calcium serait intégré dans l'os jeune sous forme de pyrophosphates, sels dans lesquels la proportion d'acide phosphorique est plus grande que dans l'os adulte, sel d'acide fort sur lequel l'influence d'un acide faible comme l'acide citrique est improbable. Par la suite ces pyrophosphates subissent par étapes successives un "vieillissement" en s'enrichissant en calcium, qui les amène au stade d'hydroxyapatite, forme plus fragile qui devient sensible aux influences du milieu. Un rôle de l'acide citrique au cours de l'ostéogénèse est donc improbable, il paraît par contre possible au stade adulte dans la libération du calcium osseux.

ROSE chez l'homme, HARRISON chez le rat, par des injections intraveineuses de citrate de sodium, obtiennent une élévation de la calciurie, et HARRISON observe un syndrome de déminéralisation osseuse. Dans ces expériences, on observe après injection de citrate, une élévation du calcium non ionisé, une diminution de calcium ionisé, de sorte que le calcium ultra-filtrable et le calcium total ne sont pas modifiés. ELLIOT et TALMAGE montrent que le calcium ainsi capté par l'acide citrique n'est pas celui qui a été le plus récemment introduit dans l'organisme, mais le calcium déjà intégré au système osseux adulte. LASKIN et ENGEL invoquent ici un rôle chélatant de l'acide citrique vis-à-vis du calcium par compétition avec les colloïdes électronégatifs de la matrice-osseuse.

On doit cependant noter des expérimentations discordantes : RAISZ et TEPPERMAN ont en effet montré qu'en augmentant artificiellement l'acide citrique contenu dans des coupes d'os maintenues en vie dans un milieu biologique par l'adjonction de fluoroacétate, on ne provoquait pas une libération accrue du calcium, ce qui semble contredire l'idée d'une action directe de l'acide citrique sur le calcium osseux. HODKINSON est également opposé à la théorie du rôle ostéolytique direct du citrate : il insiste sur le fait que le citrate est incapable de modifier la calcémie, et que l'hypercalciurie constatée dans les expériences de ROSE et HARRISON peut être due aussi bien au sodium : le chlorure de sodium en injection intraveineuse est capable de provoquer une hypercalciurie identique.

On voit donc que l'hypothèse d'un rôle de l'acide citrique tant dans la fixation du calcium que dans la mobilisation du calcium osseux n'est pas définitivement résolue.

c) - Rôles de l'acide citrique dans l'élimination urinaire du calcium.

Comme dans le sang, l'acide citrique se combine dans les urines au calcium et paraît capable de modifier la solubilité des sels de calcium.

Son rôle a été évoqué dans la formation des lithiases rénales : KISSIN et LOCKS en 1941, SCOTT et HUGGINS, SHORR et TAUSKY en 1942, avaient noté que la citrurie était abaissée dans certains cas de lithiase et admis que cette hypocitrurie était la cause de la formation des calculs. Ceci paraît avoir été confirmé expérimentalement par HARRISON qui obtient en faisant baisser artificiellement la citrurie par l'administration d'acétazolamide la formation de lithiase urinaire chez le rat.

E - La régulation de la citrémie et de la citrurie.

On peut constater de petites variations quotidiennes de la citrémie, plus importantes de la citrurie chez un même individu. Cependant les chiffres s'écartent généralement pu d'une valeur moyenne, ce qui suggère qu'existe une régulation du taux de l'acide citrique dans le sang et les urines, régulation que l'on connaît mal. Néanmoins, les modifications de la citrémie dans certains cas pathologiques ou expérimentaux, ont permis d'envisager le rôle de certains facteurs.

1 - Rôle de l'apport calcique.

Pour la plupart des auteurs, l'apport calcique est incapable de modifier le taux de la citrémie. Que ce soit par os ou par voie générale, chez le sujet normal ou rachitique, l'administration de calcium ne fait pas varier le taux du citrate sanguin. (CANARY et KYLE - CARLSSON et HOLLUNGER). Cependant pour HODGKINSON des apports intraveineux de gluconate de calcium sont susceptibles de provoquer une élévation de l'acide citrique sanguin et urinaire.

De même les rapports de la citrurie avec la calciurie ne sont pas clairs : OESTBERG trouvait une citrurie augmentée au cours de l'hypercalciurie suivant des apports riches en calcium. En 1961, reprenant cette expérimentation CANARY et KYLE ne constatent aucune variation de la citrurie tant chez le sujet normal que chez l'ostéoparotique.

2 - Rôles du foie.

Nous avons déjà vu que le foie jouait un grand rôle dans le catabolisme de l'acide citrique, en particulier d'origine intestinale. La constatation d'hypercitrémie au cours de l'insuffisance hépatique en clinique, ou après perfusion veineuse de liquides citratés chez des animaux dont le foie avait été lésé par des produits toxiques (SJÖSTROM) confirme ce rôle de régulation de la citrémie.

3 - Rôles du rein.

Le rôle du rein est plus complexe car en dehors de son action directe d'éliminateur de l'acide citrique dans les urines, de synthèse et de catabolisation d'acide citrique par ses cellules, le rein peut encore jouer indirectement par des modifications de l'équilibre acide-base du sang, ou encore parce qu'il est un des points d'action possible de la parathormone et de la vitamine D.

Plusieurs auteurs ont constaté après MARTENSON que la néphrectomie bilatérale chez l'animal était suivie d'une hypercitrémie avec hypercalcémie transitoire. La ligature des uretères ne produisant aucun effet comparable, on put conclure qu'il ne s'agissait pas uniquement d'un trouble de l'élimination du citrate. ELLIOT et FREEMAN ont émis l'hypothèse que cette hypercitrémie post néphrectomie serait due à un hyperfonctionnement secondaire des parathyroïdes : elle ne se produit plus en effet après parathyroïdectomie. On doit noter que cette hypercitrémie n'est pas retrouvée en clinique humaine dans les états qui se rapprochent le plus des conditions expérimentales de la néphrectomie : l'insuffisance rénale aiguë. NORDMAN constate en effet une baisse de la citrémie dans ces états alors que tous les autres acides du cycle tricarboxylique sont augmentés. BRODWALL et LAAKE ont noté au cours de néphropathies que la différence entre le citrate sanguin veineux rénal et artériel est diminuée par rapport à la normale, mais la citrémie dans les cas étudiés n'en était pas affectée.

4 - Rôle de l'équilibre acide base et de facteurs métaboliques divers.

Il est possible qu'intervienne dans cette baisse de la citrémie au cours de l'insuffisance rénale aiguë, un rôle de l'acidose métabolique. KUYPER et MATHYL, puis MARTENSON 1940 ont en effet noté un effet hypocitrémiant de l'acidose. Le PH sanguin est également capable de jouer sur la citrurie. OESTBERG puis KUYPER et MATHYL ont montré que la citraturie baissait après injection intraveineuse de produits acidifiants et s'élève après absorption d'alcalins, ou au cours de l'alcalose provoquée par une hyperventilation pulmonaire : l'acide citrique serait moins réabsorbé en milieu alcalin. Des hypocitruries ont été signalées par OTTO dans des cas d'acidurie diabétique ou rénale aiguë, "sans qu'il y ait proportionnalité entre les deux phénomènes". Ces faits ont été vérifiés expérimentalement, toutefois plus nettement en ce qui concerne les effets de l'alcalose que ceux de l'acidose. Ainsi, chez l'homme, DESGREZ et COLL constatent que l'absorption de 5 cg de bicarbonate par jour entraîne une élévation de la citrurie, qui est doublée et parfois quadruplée, mais rien de caractéristique après acidifiant. L'acide citrique paraît donc représenter un tampon de l'alcalose urinaire.

Le sodium est également capable d'élever la citrémie ainsi que l'ont montré CANARY et KYLE par injection IV de chlorure de sodium.

Par ailleurs, NATELSON a mis en évidence une chute de la citrémie lors d'apports massifs de glucose accompagné ou non d'insuline.

Enfin, FOURMAN et ROBINSON ont remarqué une chute de la citrurie au cours des déplétions potassiques chez l'homme (Hyperaldostérisme primitif).

5 - Rôle des glandes endocrines.

a) - Cortico surrénales.

NATELSON a observé que le cortisol est capable de diminuer le taux de l'acide citrique sanguin. Ceci a été vérifié depuis par de nombreux auteurs dont HARRISON qui a montré que le cortisol provoquait une accumulation du citrate dans les cellules, l'empêchant de passer la membrane cellulaire et de gagner le milieu sanguin.

b) - Hypophyse.

L'ACTH par contre provoque une élévation de la citrémie chez le lapin en l'espace de 2 heures après l'injection, en même temps qu'une Hypocalcémie suffisante pour provoquer des phénomènes de tétanie. Le même effet a été observé par NATELSON avec des extraits totaux de lobe antérieur de l'hypophyse comme d'ailleurs avec des extraits de lobe postérieur. Un effet hypercitrémiant de l'hormone de croissance humaine a été constaté par HENNEMAN chez des insuffisants hypophysaires et par LICHTWITZ chez deux malades atteints de syndrome de SHEAN.

c) - Glandes génitales.

RANNEY provoque par l'administration d'oestrone, une diminution du taux plasmatique de l'acide citrique, cependant que l'acide citrique osseux est augmenté. SHORR et TAUSKY ont montré des variations de la citrurie au cours du cycle menstruel : la citrurie passerait par un maximum entre le 10^e et le 25^e jour du cycle, pour s'effondrer au 28^e jour et pendant la menstruation. L'administration de benzoate d'oestradiol produisait une augmentation de la citrurie chez deux femmes atteintes d'agénésie ovarienne,

augmentation qui ne persistait pas après l'arrêt du traitement. SHORR avait pensé utiliser une thérapeutique oestrogénique pour augmenter la citrurie des lithiasiques. En 1950, EDWARDS confirma les travaux de SHORR, mais il montra que le benzoate d'oestradiol n'augmente la citrurie que dans les cas d'agénésie ovarienne et non dans les cas d'aménorrhée post ménopausique, pas plus que chez les sujets masculins traités par oestrogènes de synthèse pour néoplasme prostatique.

d) - Parathyroïde.

La constatation d'une hypercitrémie au cours de l'hyperparathyroïdie paraît avoir été remarquée pour la première fois par SJOSTROM en 1937, dans deux cas ; dans deux cas d'hypoparathyroïdie la citrémie était abaissée. Ceci a été vérifié depuis dans de nombreuses observations pathologiques et expérimentales. La parathyroïdectomie fait baisser la citrémie (ALWALL), l'injection d'extrait parathyroïdien au sujet normal ou parathyroïdectomisé augmente le citrate sanguin (ALWALL, LHEUREUX et ROTH, ELLIOT et FREEMAN), le citrate osseux (DICKENS, PERKINS DIXON), le citrate urinaire (SHORR). Le mécanisme de cette action a été attribué à une modification du fonctionnement des cellules osseuses, soit par activation de l'enzyme condensante (PERKINS DIXON), soit diminution de l'activité de la déshydrogénase isocitrique (LASKIN, ENGEL).

On a également essayé de savoir si l'hormone para-thyroïdienne agissait par l'intermédiaire du citrate. Mais ELLIOT et FREEMAN ont pu démontrer que la calcémie s'élevait avant la citrémie après injection de parathormone. D'autres auteurs depuis ont pensé que la déminéralisation osseuse qui se produit après hormone parathyroïdienne est due plutôt à une action directe sur la matrice protéique de l'os (ENGEL, CARNES).

e) - Rôles de la Vitamine D.

Le taux du citrate sanguin est abaissé dans la déficience en vitamine D de l'enfant, de même que le taux du citrate urinaire ; les deux sont augmentés après administration de vitamine D, si des doses exagérées sont données une hypercitrémie se produit. CARLSSON et HOLLUNGER montrent qu'il se produit dans les premières heures une diminution de l'acide citrique sanguin, puis à la 24ème heure une élévation qui dure 3 jours, puis un retour à un taux normal.

A quoi est due cette hypercitrémie ? De LUCA et COLL ont pratiqué des cultures de cellules de rein provenant d'animaux rachitiques :

l'acide citrique y était plus rapidement catabolisé que dans les cellules rénales provenant d'animaux traités par la vitamine D. Ils ont pensé que la vitamine D bloquait les enzymes qui, dans le cycle de KREBS détruisent l'acide citrique (déshydrogénase isocitrique). Ces résultats cependant n'ont été obtenus que sur des préparations de tissus rénal, alors qu'en cas de surcharge en vitamine D l'acide citrique est également augmenté dans tous les tissus (os, intestin) sauf dans le foie.

Etant donné les propriétés de l'acide citrique vis-à-vis du calcium on s'est demandé si la vitamine D n'exerçait pas son action anti-rachitique par l'intermédiaire du citrate. Il ne semble pas que ce soit le cas ; en effet, HARRISON a montré qu'en présence de cortisol on pouvait dissocier l'action de la vitamine D sur l'acide citrique, de son effet antirachitique : le cortisol fait baisser la citrémie mais n'empêche pas la minéralisation du cartilage de conjugaison chez le rat.

Nous avons vu ainsi qu'à des facteurs hypocitrémisants, métaboliques tels que l'acidose sanguine, ou hormonaux tel que le cortisol ou l'oestrone, s'opposent des facteurs d'hypercitrémie : Vitamine D, parathormone, ACTH, hormone de croissance.

En clinique certains de ces facteurs peuvent intervenir. Il convient d'en tenir compte pour expliquer certains résultats discordants.

METHODES DE DOSAGE DE L'ACIDE CITRIQUE ET RESULTATS CHEZ LE SUJET NORMAL

Plusieurs techniques ont été utilisées pour doser l'acide citrique dans le sang et les urines.

1 - Données de la littérature.

La première méthode employée couramment fut celle de THUNBERG qui utilisait la décoloration d'une solution de bleu de méthylène par l'acide citrique en présence d'une déshydrogénase issue de graines de concombres. Cette méthode permettait de doser de très petites quantités d'acides citriques mais elle n'était ni facile à réaliser, ni spécifique, ni fidèle.

Actuellement un grand nombre de techniques sont utilisées. Toutes, par des moyens différents emploient une transformation de l'acide citrique en pentabromoacétone, qui est ensuite estimée spectrophotométriquement après coloration.

On a cependant remarqué que les résultats obtenus par chaque technique ne concordent pas exactement. A la suite de divergences dans les résultats obtenus au cours d'une même affection : l'insuffisance rénale aigüe, par PIERCE et COLL d'une part et eux-mêmes de l'autre, NORDMAN et COLL ont entrepris une étude comparative de trois de ces techniques les plus employées, celles de GEY, de MACARDLE et d'ETTINGER.

Ils arrivent à la conclusion, après avoir critiqué chaque phase de chaque dosage, que toutes les techniques aboutissaient à des résultats peu différents, à condition d'effectuer un chauffage à 100 ° des échantillons de sérum ou d'urines avant les opérations de bromuration.

Ils montrèrent que faute de ce chauffage, et surtout au cours des états d'acidose rénale ou diabétique, des corps cétoniques interfèrent dans la détermination de l'acide citrique, notamment l'acétone, l'acétyl acétate et le β hydroxybutyrate.

On doit donc d'après NORDMAN rejeter les méthodes qui, comme celle d'ETTINGER ne comportent pas de chauffage initial des échantillons.

AUTEURS	ANNEE	TECHNIQUE	NOMBRE de DOSAGES	CITREMIE (SERUM) mg/l	CITREMIE (valeurs extrêmes) mg/l	URINES mg/24 h
OESTBERG	1931	THUNBERG		26		200 à 1000
KRUSIUS - VESA		"			20 - 25	
WOLCOTT - BOYER		"			14 - 23	
BOOTBY ADAMS	1934	"				500
STOSTROM	1937			20,5 + 1,8	17 - 25	
NATELSON	1947	NATELSON			19,2 - 26	
HARRISON	1954	"		25		
RECHENBERGER	1957	"	92	H 15 + 0,5	11,5 - 17	
			91	F 15,1 + 0,6	10,3 - 187	
KISSIN KREEGER	1954	"	41	20,3		
NORDMANN	1959	GEY	22	19,4 + 1,3	16,2 - 28,2	
NORDMANN	1959	MAC ARDLE	46	15,4 + 0,09	10,4 - 24,8	
NORDMANN	1959	ETTINGER	14	22,4 + 3,3	14,1 - 35,9	
LICHTWITZ	1960	BEUTLER YEH		20 + 4		280 à 1260
DESGREZ THOMAS	1964	"	12			434 à 999
WATSON	1957	ETTINGER	19	28	21 - 36	
HODGKINSON	1963	ETTINGER modifiée SAFRONOV	29	26	15 - 32	
CANARY KYLE	1961	HESS WITHE	12			462,4
CHAMBON		CHAMBON			15 - 20	

Tableau I. - Résultats du dosage de la citrémie et de la citraturie chez le sujet normal.

Par ailleurs, CHAMBON a préconisé l'emploi du fluoroacétate. Cet auteur pense en effet que l'acide citrique continue à être catabolisé dans le sang et dans l'urine après le prélèvement et qu'il est nécessaire de bloquer cette dégradation par le fluoroacétate. Les taux moyens obtenus avec cette méthode sont plus élevés qu'avec les autres. (tableau 1)

2 - Données personnelles.

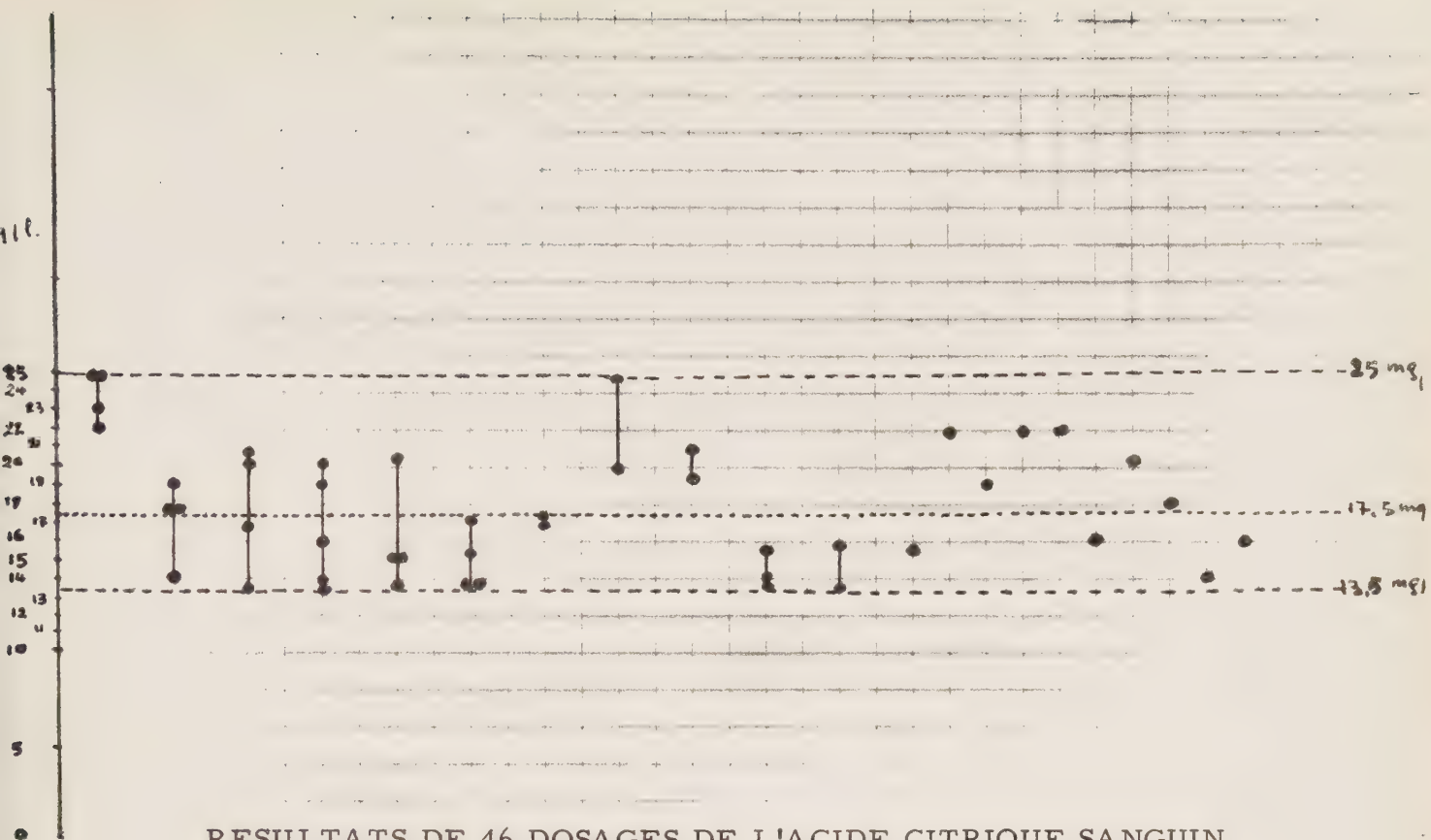
La technique que nous avons employée est celle de BEUTLER et YEH, dérivée de celle de GEY, elle ne comporte pas de chauffage préalable des échantillons.

Cette méthode paraît donc exposer aux erreurs constatées par NORDMAN. Il est possible que quelques résultats obtenus chez des insuffisants rénaux avec ou sans affections osseuses, et en particulier au cours de certains myélomes et de quelques hyperparathyroïdies soient entachés d'erreur par excès.

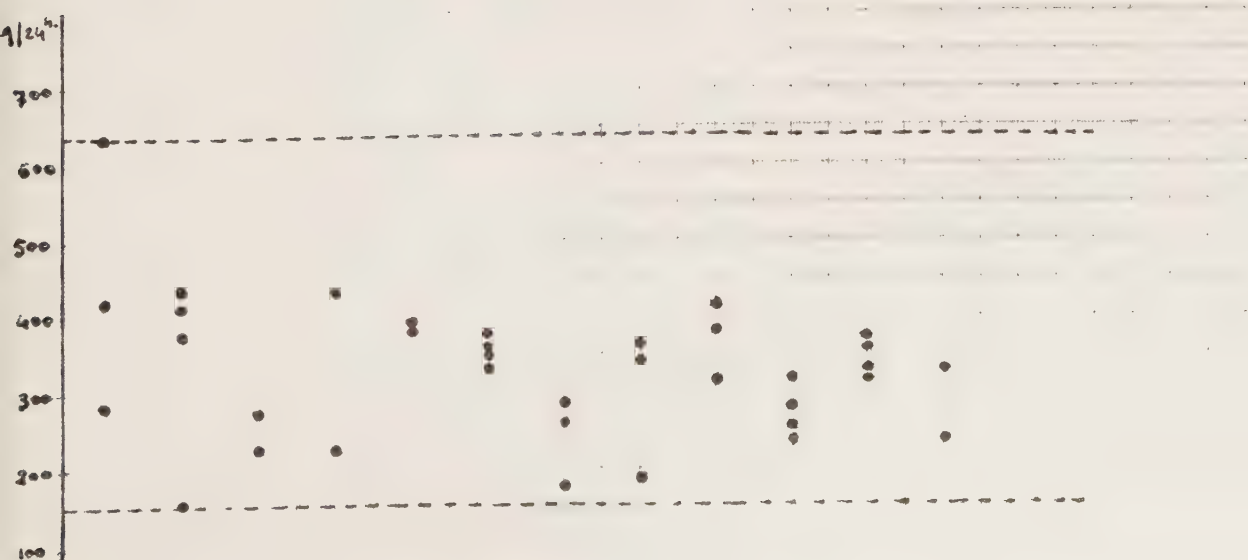
Nous avons effectué 46 dosages de la citrémie chez 21 sujets témoins (tableau 2). La moyenne des résultats obtenus se situe à 17,51 mg/litre. Les taux variant entre des extrêmes de 13,5 et 25 mg/litre. La variation maxima que nous ayons constatée d'un jour à l'autre chez un même témoin est de 8 mg/litre.

Les citruries de 12 sujets témoins ont été dosées : la moyenne des taux obtenus est de 308,2 mg/24 heures ; les valeurs extrêmes étant de 150 et 650 mg/24 heures.

(Les dosages ont été réalisés au laboratoire de Chimie de la Clinique Médicale B - Hôpital Edouard Herriot - LYON. Docteur RUITTON - Mademoiselle S. PERRIN).



RESULTATS DE 46 DOSAGES DE L'ACIDE CITRIQUE SANGUIN
CHEZ 21 SUJETS TEMOINS



RESULTATS DE 36 DOSAGES DE L'ACIDE CITRIQUE URINAIRE
CHEZ 12 TEMOINS

METHODE DE DOSAGE DE L'ACIDE CITRIQUE.

I - PRINCIPE.

L'acide citrique est oxydé en présence de brome, en pentabromacétone qui est extraite par de l'hexane.

Le pentabromacétone réagit avec la thiourée-borax pour donner une coloration jaune citron que l'on évalue au spectrophotomètre à une longueur d'onde de 445 m μ .

II - REACTIFS.

- 1°) SO_4H_2 à 50 % : 1 volume de SO_4H_2 concentré + 1 volume H_2O
- 2°) MnO_4K : solution saturée à 6 g %.
- 3°) MnO_4K : solution diluée au 1/15.
- 4°) BrK (bromure de potassium) solution molaire :
5,9 g BrK + H_2O , Q. S. pour 50 cm³.
- 5°) Thiourée-borax : 2 g borate de sodium + 4 g thiourée + H_2O , Q. S.
pour 100 cm³.
- 6°) H_2O_2 ; solution à 30 %.
- 7°) Hexane.
- 8°) Solution standard d'acide citrique : 100 g de citrate de Na +
 $\text{SO}_4\text{H}_2 \frac{\text{N}}{1}$ Q. S. pour 100 cm³
Faire une dilution au 1/10 au moment de l'emploi.

III - MODE OPERATOIRE.

- 1°) Sang : 3 cm³ de sérum + 4 cm³ CCl_3COOH à 20 %. Prélever 5 cm³ du filtrat.

2°) Urine : Faire une dilution au 1/20 : prélever 5 cm³ de la solution.

3°) Technique : Echantillon sang ou urine :
+ 0,5 cm³ SO₄H₂ à 50 %.
+ 0,2 cm³ BrK.
+ 1 cm³ MnO₄K solution saturée.

Agiter vivement, laisser 20 minutes à la température du laboratoire ; refroidir dans la glace.

+ H₂O goutte à goutte jusqu'à décoloration du MnO₄K.

Vers la fin, attendre 30 secondes entre chaque goutte.

+ MnO₄K diluée goutte à goutte pour que la solution reprenne une teinte légèrement violette.

+ H₂O pour ajuster à 10 cm³ le volume total.

+ 13 cm³ hexane.

Boucher, agiter 5 minutes.

Prélever 10 cm³ solution d'hexane.

+ 10 cm³ thiourée-borax.

Boucher, agiter 5 minutes.

Lire à 445 m μ sous 2 cm d'épaisseur.

Faire une gamme étalon pour chaque dosage.

Témoin.

0,5 cm³ SO₄H₂ 50 %

+ 4,5 cm³ H₂O.

+ 0,2 cm³ BrK.

+ 1 cm³ MnO₄K concentré.

IV - CALCUL.

$$5 \text{ cm}^3 \text{ défécât } \frac{3 \times 5}{7} = 2,1 \text{ cm}^3 \text{ sérum.}$$

$$\text{Quantité acide citrique pour 1 000 : } \frac{X_{\text{v}}}{2,1} \times \frac{1 \text{ 000}}{1 \text{ 000}}$$

III - LE DOSAGE DE L'ACIDE CITRIQUE AU COURS DES AFFECTIONS VISCERALES ET ARTICULAIRES.

Nous avons effectué quelques dosages de l'acide citrique dans le sang et les urines de malades atteints d'affections viscérales et articulaires diverses.

Ces chiffres sont trop peu nombreux pour avoir une valeur statistique ; il paraît cependant être intéressant de les comparer à ceux déjà obtenus par d'autres auteurs, afin de tenter de dégager, au seuil de cette étude sur la valeur du dosage de l'acide citrique dans les affections osseuses, les causes d'erreurs que peuvent éventuellement représenter certaines tares viscérales associées.

A - Le dosage de l'acide citrique dans les affections viscérales.

1 - Affections digestives.

Etant donné le rôle du foie dans le métabolisme de l'acide citrique, où il intervient avant tout dans le citrolyse, on pouvait penser que son atteinte entraînerait une élévation de la citrémie. C'est ce qu'ont vérifié plusieurs auteurs, certains comme BUNKER et COLL en apportant une preuve quasi expérimentale en faisant état d'intoxication citratée après transfusions sanguines chez des cirrhotiques. Quelques travaux ont été également consacrés à l'étude de la citrémie au cours d'autres affections digestives.

a) - Affections hépatiques et biliaires.

L'ensemble le plus considérable de résultats concernant les variations de la citrémie au cours de ces affections est dû à SJÖSTROM (1937). Cet auteur a observé des élévations de la citrémie quasi constantes au cours des hépatites et surtout des ictères graves, au cours des cirrhoses de toutes origines, au cours de quelques métastases hépatiques surtout de

OBS.	NOM	SEX	AGE		Sang (mg/l)				Urines (mg/24 h)				
					Ac	Ca	P	Ph.alc U.B.	Ac	Ca	P	Hyd	
1	LEU	F	69	Tétanie parathyroïdienne post-opér.	11,6	84	72	1,7					
2	MOR			"	13,3	62							
3	X			"	16,2	42							
4	THI	F	75	Tétanie post-op. 1 ^{re} depuis 25 ans	22,6	82	41,3	3,45		128	520		
5	DAR	H	40	Tétanie E.M.G. + sans hypocalcémie	25	98	27,3	7,9					
					26,6	103							
					16,2	104	27,5	7,1		529	380		
6	GUE	F	43	Crises tétaniformes E.M.G. +	16,7	86	47						
7	REN	F	40	Tétanie E.M.G. +	21,9	90	40,3	4,05		83			62
8	IVI	F	44	Hyperthyroïdie	22	101	46	6,5		266	500		1054
9	HEL	F	47	"	37,4	94	38	7,5	495	108	585		
10	TRA	F	55	" + cardiomyopathie	26,6	98	32	9,2	292	45	270	69,5	
11	DRI	F	59	"	24,2	100	42,3	6,2		206	425	165	
12	CHA	F	57	"					265	100	310	26	
13	PAP	F	53	"					306	325	605	99,5	
14	SEB	F	31	"					28	270	560	116	
15	GRI	F	44	"					210	254	453	86,6	
16	REN	F	65	Myxoedème	36,5	98	28	5,8		110	185		
17	BEZ	F	59	Cirrhose	24,2	92	24,5	5,85			145		
18	AUB	H	59	Cirrhose stade pré-ascitique	47	94	34	8,2					
19	BEN	F	61	Ins. hépat. - ostéoporose	26			8,2		210			
20	BOC	F	40	Lithiase du cholédoque	27,4	96	29	8,6					
21	MAN	H	61	Ulcère duodénal, sténose pylorique	18,6	88	51	6,9		742	350	825	
22	PHO	F	75	Ulcère petite courbure	29,8	94	43,5	5,8		585	154	585	

Tableau III. - Etude comparative de l'acide citrique sanguin et urinaire
et d'autres constantes biologiques au cours d'affections
extra-osseuses, endocriniennes et digestives.

provenance mammaire. Par contre, les affections des voies biliaires, en particulier les lithiases du cholédoque, lithiases vésiculaires et les cholécystites, les cancers de la vésicule, les compressions biliaires par néoplasme de la tête du pancréas, s'accompagnaient dans la plupart des cas de citrémies normales.

LICHTWITZ et CACHIN pour leur part obtiennent au cours des cirrhoses des chiffres peu augmentés, d'après eux, qui dans 8 des 9 cas cités, sont supérieurs à 25 mg/litre.

Pour notre part (tableau obs 17-20) nous avons obtenu au cours de 3 insuffisances hépatiques par cirrhose des taux très élevés deux fois sur trois et à la limite supérieure de la normale une fois.

Au cours d'une lithiase du cholédoque sans retentissement important sur la fonction hépatique, nous trouvons un taux un peu élevé à 27,4 mg/litre.

Ces résultats sont évidemment très fragmentaires, mais nous paraissent confirmer l'augmentation fréquente de la citrémie dans les grandes insuffisances hépatiques.

b) - Autres affections digestives.

SJÖSTROM avait noté également de fréquentes élévations de la citrémie au cours d'ulcères et de cancers gastroduodénaux, rattachant ce fait à un retentissement éventuel sur la circulation portale. Dans la plupart des affections coliques ou rectales les citrémies étaient sensiblement normales.

LICHTWITZ a étudié la citrémie de sujets gastrectomisés (dans le cadre des ostéomalacies d'apport) : dans les cas où aucun signe biologique ou clinique d'ostéomalacie ne s'était installé, les citrémies étaient dans les limites de la normale.

Nous avons dosé la citrémie de deux cas d'ulcère gastroduodénaux (obs. 21-22) - dans un cas d'ulcère duodénal avec sténose pylorique, évoluant depuis 15 ans, la citrémie était normale - elle était plus élevée dans un cas d'ulcère géant de la petite courbure dont les tests hépatiques étaient normaux.

2 - Affections endocriniennes.

a) - Troubles du fonctionnement thyroïdien.

SJÖSTROM a obtenu au cours de la maladie de BASE-DOW des citrémies élevées dans 45 % des cas, avec baisse post opératoire. Il trouvait également des citrémies élevées au cours du myxoedème.

Nous avons effectué quatre dosages de la citrémie chez des malades atteintes d'hyperthyroïdie : deux sont élevés à 26,6 et 37,4 mg/litre, deux autres sont normaux. Au cours d'un myxoedème, la citrémie atteignait 36,5 mg/litre (Obs. 16).

On peut être surpris que des affections aussi diamétralement opposées que l'hyper et l'hypothyroïdie puissent s'accompagner d'une hypercitrémie. En réalité, il est possible que le mécanisme de l'hypercitrémie soit très différent dans les deux cas et on peut se demander si dans le myxoedème, où l'absence de dégradation des stérols conduit à une hypercholestérolémie, un certain degré d'hyper vitaminose D, en rapport avec le même mécanisme, ne constitue pas l'explication de l'hypercitrémie constatée.

En ce qui concerne la citrurie, nous l'avons trouvée normale 5 fois sur 6 - abaissée une fois sans que paraisse exister de cause rénale - (obs. 9-10-12-13-14-15).

b) - Hypo-parathyroïdie.

Nous avons vu que l'hormone parathyroïdienne était un des facteurs capables d'influencer avec le plus de constance la citrémie.

Expérimentalement, chez l'animal la parathyroïdectomie provoque une hypocalcémie qui disparaît avec l'administration d'extrait glandulaire.

Chez l'homme, SJÖSTROM puis HARRISON ont noté une hypocalcémie dans quelques cas d'hypoparathyroïdie (SJÖSTROM cite des taux de 13 et 16 mg/litre).

Plus récemment HODGKINSON dans quatre cas d'hypoparathyroïdie post opératoire avec hypocalcémie note une baisse de la calcémie qui oscillait de 10 à 16 mg/litre avec une moyenne de 13 mg/litre.

Par contre, LICHTWITZ obtient dans la même affection des taux sensiblement normaux.

Nous avons dosé la calcémie de quatre malades atteints de tétanie parathyroéoprive secondaires à des thyroïdectomies (obs. 1-2-3-4) : la moyenne pour 5 dosages est de 15,5 mg/litre, elle est en fait relativement basse entre 11,9 et 16,2, quatre fois chez des sujets non traités et normale une fois chez une malade dont le début de l'affection remontait à 25 ans et qui, déjà traitée, ne présentait plus de signe électromyographique de tétanie.

Ces résultats s'opposent à ceux que nous avons constatés chez trois malades hospitalisés pour des malaises tétaniformes sans hypocalcémie, mais avec signes électromyographiques de tétanie, chez lesquels la calcémie oscillait de 16,2 à 26,6 (obs. 5-6-7).

c) - Acromégalie.

HARRISON en 1960 publia l'observation d'un malade atteint d'acromégalie, dans laquelle il étudiait avant et après traitement radiothérapique local l'évolution de divers facteurs : calciurie, bilan du calcium, dosages de l'hormone de croissance et calcémie : celle-ci passait de 55 à 21,5 mg/litre après traitement. HARRISON évoquait la possibilité d'une réaction parathyroïdienne au cours de l'acromégalie, rappelant que CUSHING avait montré l'existence de parathyroïdies adénomateuses au cours de ce syndrome et que lui-même avait observé une action de l'hormone de croissance sur les parathyroïdes du rat.

OBS.	NOM	SEX & AGE				Sang (mg/l)			Urines (mg/24 h)				
						Ac	Ca	P	Ph.alc U.B.	Ac	Ca	P	Hy d
24	TIN	F 50	ans	Néphrite chronique, diabète		22					48	235	
25	RAZ	F 20	"	"		31,4			7,7		18		
26	JAC	F 61	"	Insuf. rénale au cours d'une goutte		18,3			6,05	23	29		
27	RAS	H 51	"	Néphropathie albuminurique		26,7				356	230		
28	DUR	H 27	"	Néphropathie albuminurique		28			6,05		80		
29	LEM	F 47	"	Néphrectomie gauche - Lithiase droite		19	90	43,5		57	82,5	1060	
30	LED	F 24	"	Pyélonéphrites et C.N. à répétition		20,5	88	53	6,15			430	
31	CAV	F 69	"	C.N. gauche		30,5	99	36,5	4,7		243	490	
32	CIM	H 29	"	Lithiases rénales à répétition		22	98	27	8,3		80	780	25,8
33	PIR	F 26	"	Lithiases oxaliques		23,6	100	41,5	6,8		122	290	
34	VAL	H 60	"	Lithiases bilatérales		16,2	97	32	6,6		125	650	
35	GER	H 33	"	"		21,2	108	30	7,1	116,8	330	620	
36	VUA	H 41	"	" néphrectomie partielle		16,2	106	41,5	6,9	9,1	590		
37	MAD	H 21	"	Néphrocalcinose sur rein spongieux		26,6	96	59	4,7	29,5	198	710	38
38	PAR	H 45	"	B.B.S., Tt corticoïdes		19,8	92	48,5	4,5	76	218	1250	
39	BON	F 58	"	Acromégalie		22,6	92			35,4	230		
40	GUI	F 58	"	Acromégalie bien tolérée		11	100			832	336	545	
41	GAL	F 51	"	18 mois après stabilisée après Tt		23,8	98	56,5	5,8				
42	GUE	F 64	"	Acromégalie évolutive		28	101	53	5,6				
				Stabilisée provisoirement (corticoïdes)		34,5	105	27,5	6,9				
				Acromégalie stabilisée		27,5	98	45,5	7,6				
						25	98	47,5	5,2				
						13,3	99	41,5					
						19,3	88	42					

Tableau IV. - Etude comparative de l'acide citrique sanguin et urinaire et d'autres constantes biologiques au cours d'affections rénales et de l'acromégalie.

HENNEMAN puis LICHTWITZ ont observé une élévation de la citrémie au cours de thérapeutique par l'hormone de croissance humaine chez différents malades insuffisants hypophysaires.

Nous avons étudié la citrémie dans quatre cas d'acromégalie (tableau IV - Obs. n° 39 à 42).

Trois dosages concernent des sujets non traités (2 fois) ou en reprise évolutive après un premier traitement : les citrémies atteignent 23,8 , 25 et 28 mg/litre.

Quatre dosages ont été effectués après stabilisation par le traitement : deux sont normaux ou abaissés 19 et 13,3 mg/litre (dans ce dernier cas le malade recevait des corticoïdes par une éruption allergique) - deux autres dosages sont par contre élevés chez une malade paraissant pourtant bien stabilisée, chez laquelle aucun autre facteur pathologique ou thérapeutique ne peut justifier cette augmentation.

Nos constatations, tout en paraissant s'inscrire dans le même sens que celles d'HARRISON sont donc cependant beaucoup moins nettes.

3 - Affections rénales.

Nous avons déjà envisagé le rôle du rein vis-à-vis du citrate sanguin et urinaire. Plusieurs auteurs ont dosé la citrémie de sujets atteints de néphropathie.

SJÖSTROM obtient des taux très variables, tant au cours des néphrites aiguës que chroniques. PIERCE et COLL avaient obtenu par la méthode d'ETTINGER des citrémies élevées (parfois à plus de 100 mg/litre) au cours de l'insuffisance rénale aiguë, mais nous avons vu les critiques adressées par NORDMAN à cette méthode. NORDMAN lui-même obtient des citrémies sensiblement normales au cours de l'insuffisance rénale chronique, abaissées au cours de l'insuffisance rénale aiguë.

BRODWALL et LAAKE au cours de néphropathies dont ils ne précisent pas la nature, obtiennent des taux normaux 5 fois sur 6.

Au cours de trois insuffisances rénales chroniques dont une sur rein goutteux, la citrémie est normale deux fois, augmentée une fois. Au cours de deux néphropathies albuminuriques, sans insuffisance rénale, les citrémies sont un peu élevées à 28 et 26,7 mg/litre (tableau IV).

La citrémie de 9 sujets, présentant des lithiases rénales récidivantes, était normale 7 fois, légèrement élevée dans deux cas (obs. 30 et 36) ; elle était encore normale chez un malade porteur de néphrocalcinose sur rein spongieux, alors que chez un sujet présentant une néphrocalcinose au cours d'une maladie de BESNIER, BUCK, SCHUMANN, elle était abaissée à 11 sous corticothérapie.

La citrurie est peut-être plus intéressante. De même que la diminution de la calciurie représente comme l'a montré LICHTWITZ un bon test de l'insuffisance rénale, une citrurie abaissée serait d'après NORDMAN un indice précoce de la diminution de la perméabilité du rein.

Dans notre série, une malade atteinte d'insuffisance rénale (obs. 28) présente effectivement une citrurie diminuée à 23 mg/24 heures.

En étudiant le rôle de l'acide citrique urinaire dans les mouvements du calcium urinaire, nous avons déjà évoqué les travaux concernant les variations de la citrurie au cours des lithiases urinaires. Rappelons simplement ici que la citrurie est selon DESGREZ THOMAS et RABUSSIER abaissée, au cours des lithiases urinaires phosphatiques^{et} uriques, lorsqu'il existe une infection urinaire, l'infection urinaire étant la cause de cette hypocitrurie par deux mécanismes : une insuffisance rénale plus ou moins nette qui paraît exister presque toujours au cours des infections chroniques de voies urinaires hautes, une catabolisation directe de l'acide citrique par les microorganismes infectant les urines.

Pour notre part, au cours de quatre cas de lithiases urinaires anciennes et récidivantes et d'une néphrocalcinose, nous avons obtenu, six fois sur six dosages, une hypocitrurie.

B - Le dosage de l'acide citrique au cours des affections articulaires.

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucun travail concernant l'étude de l'acide citrique dans ces affections (tableau V).

1 - Rhumatismes inflammatoires et collagénoses.

Nous avons obtenu des taux normaux de la citrémie dans la polyarthrite chronique évolutive cinq fois sur six ; une seule d'entre elles avait une citrémie basse mais était traitée par les corticoïdes.

La citrémie était également normale au cours d'une spondylarthrite ankylosante. Normale dans un cas de Lupus érythémateux, dans deux cas de sclérodermie, La citrémie est par contre élevée à 40, 5 mg/litre dans un cas de dermatomyosite chez un sujet qui recevait pourtant de fortes doses de corticoïdes depuis une dizaine de jours.

2 - Rhumatismes dégénératifs.

Dosée chez huit malades atteints d'arthrose, la citrémie est normale 5 fois, abaissée une fois chez une malade recevant des corticoïdes (obs. 8), élevée deux fois dont l'une chez un sujet traité par la vitamine D.

La citrémie d'une malade atteinte de périarthrite scapulohumérale qui avait reçu des infiltrations locales de corticoïdes les jours précédents le dosage, était abaissée à 7 mg/litre.

3 - Algies rhumatismales.

Les citrémies sont normales au cours de 3 sciatiques.

OBS.	NOM	SEX & AGE				Sang (mg/l)			Ph. alc			Urines (mg/24 h)			
						Ac	Ca	P	U.	B.	Ac	Ca	P	Hyd.	
1	COL	H 60 ans			Arthrose vertébrale - Tt : vit. D	29,8				6,5		383		470	
2	PET	F 58			Arthrose hanches, genoux, épaules	19,5				7,85		155		295	
3	GAR	F 72			Arthrose à toutes les articulations	28						170		380	
4	BIT	F 56			Arthrose cervicale	25				5,9					
5	RIV	F 69			Arthrose hanches et épaules	19				7,1		88		290	
6	BEA	H 48			Coxarthrose	22,6				4,7		343		710	
7	GIR	H 56			Arthrose lombaire	14,7				6,6		272		446	
8	MON	F 60			Arthrose et porose vertébrale	13,3									
9	DEL	F 52			P.C.R.	19,3									
10	GRI	F			P.C.R. - Tt corticoïdes	13,3			8		205	75		890	
11	MEU	F			P.C.R.	21,8									
12	VIT	F			P.C.R.	24,2				7,5	23,5	23,5		185	
13	BER	F			P.C.R.	20,5				5,5	397	66		127,4	
14	ROL	F 75			P.C.R.						195	16		113,8	
15	MER	F			P.C.R. traitée par corticoïdes						230	49		172,6	
16	SAR	F			P.C.R. " "						245	150		168	
17	CIP	F			Rhumatisme psoriasique							60		220	
18	FIO	F			Goutte	17,6	104	30,5	8,1		158	287		58,5	
19	BAR	H 48			Spondylarthrite ankylosante					6,2		115		500	
20	JOU	F 37			Lupus érythémateux	24,2									
21	ANG	F 26			Sclérodermie	18,3				6,3					
22	THI	H 73			Sclérodermie	14,8				5,6	187	194		170,1	
						22,6				6,7	220	27,5		268	

Tableau V. - Etude comparative de l'Acide citrique sanguin et urinaire au cours des affections rhumatismales

4 - Arthropathies métaboliques.

a) - Chondrocalcinose.

Six dosages ont été faits chez cinq malades atteints de chondrocalcinose. La valeur moyenne est de 21,2. Toutes les valeurs sont dans les limites de la normale sauf une un peu élevée à 26,1 mg/litre.

b) - Au cours d'une goutte, la citrurie est normale.

C - Conclusions.

A l'issue de cette revue des données de la littérature et des quelques résultats que nous avons pu personnellement colliger, il n'est évidemment pas possible de tirer des conclusions très précises concernant la valeur de la citrémie et de la citraturie au cours des diverses maladies viscérales et articulaires.

On peut cependant avancer que les données précédentes semblent confirmer qu'un certain nombre d'affections, qui touchent des α rganes auxquels on attribue habituellement un rôle dans la régulation du métabolisme de l'acide citrique, peuvent éventuellement en modifier les taux sanguin et urinaire. Parmi ces affections, il semble qu'on doive retenir particulièrement les grandes insuffisances hépatiques et plus accessoirement l'acromégalie et les troubles thyroïdiens qui souvent majorent à des degrés divers le taux de la citrémie, l'hypoparathyroïdie qui à l'inverse la diminue et enfin l'insuffisance rénale dont l'action sur la citrémie est discutée, mais qui abaisse la citrurie, de même d'ailleurs que certaines lithiases sans trouble majeur de la fonction rénale.

Ces modifications ne doivent pas être perdues de vue lors de l'étude de l'acide citrique sanguin et urinaire dans les maladies osseuses qui nous allons étudier maintenant, car l'existence, au cours de ces affections de certaines atteintes viscérales peut représenter une cause d'erreur dans l'appréciation des résultats.

En revanche, l'acide citrique sanguin et urinaire ne parait pas modifié au cours des rhumatismes et autres affections articulaires, en dehors de tout traitement par les corticoïdes et la vitamine D, et il n'existe en particulier aucune différence significative entre les taux observés dans les rhumatismes dégénératifs et inflammatoires.

IV - LE DOSAGE DE L'ACIDE CITRIQUE AU COURS DES AFFECTIONS OSSEUSES.

A - OSTÉOPOROSSES.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de travail consacré à l'étude de la citrémie dans ces maladies, en dehors de celui d'HARRISON, qui aurait noté des hypercitrémies dans des cas d'ostéoporoses d'immobilisation, et de ceux de LICHTWITZ pour qui la citrémie est normale au cours des ostéoporoses communes, cortisoniques et idiopathiques du jeune sujet. (citrémies normales 5 fois sur 7 dans les ostéoporoses communes ; 7 fois sur 12 dans les ostéoporoses cortisoniques).

La citrurie a été étudiée par DIETRICK puis par WHEDON et SCHEAR au cours des ostéoporoses d'immobilisation, en particulier au cours de poliomyélites : la citrurie était normale ou abaissée même chez les sujets hypercalciuriques. CANARY et KYLE ont trouvé des citruries normales au cours des ostéoporoses, non modifiées par l'administration de calcium intra-veineux.

Nous avons dosé la citrémie de 46 malades porteurs d'ostéoporoses diverses. Ces ostéoporoses peuvent se diviser schématiquement en plusieurs groupes :

- 1°) Ostéoporoses séniles, préséniles et postménopausiques (tableau 6. obs. 1 à 28).
- 2°) Ostéoporoses de la maladie de CUSHING et de la corticothérapie (obs. 29 à 35).
- 3°) Ostéoporoses idiopathiques (obs. 44, 45, 46).
- 4°) Ostéoporoses s'accompagnant de facteurs pathologiques divers :
 - gastrectomie dans un cas (obs. 36)
 - diabète dans les deux cas (obs. 37 et 38)
 - ostéoporoses bismutiques (obs. 39, 40, 41, 42) et
 - ostéoporoses associées à un tabès (obs. 43).

OBS.	NOM	SEXE & AGE	Sang (mg/l)				Urines (mg/24 h)			
			Ac	Ca	P	Ph. alc U.B.	Ac	Ca	P	Hyd
1	BER, F	82 ans	10	101				77		
2	ROU, H	72 ans	14,1	96	30	0,6		170	650	
3	BIG, F	68 ans	14,7	104	34	2,6		150	320	
4	LIE, F	71 ans	16,2	100	39,5	9,1		75	250	
5	DED, F	42 ans	17,4	92	27	8,32		180		
6	ROB, F	83 ans	18,3	92	26,5	7,33		160	180	
7	QUE, H	66 ans	19,5	86				103		
8	CAM, F	65 ans	20,5	98	44,5	3,25		40	430	
9	MAR, F	75 ans	20,5	92	36,4	7,05	600	350		
10	FRI, F	60 ans	20,4	102	42	6		170	300	
11	PER, F	63 ans	20,5	94	33,5	5,95		85	230	
12	SOU, F	80 ans	21,8	97	28,5	6,65		165	350	
13	CHA, F	61 ans	22,6	98	43,5			145		
14	SEG, H	58 ans	25	90	40	6,3	430	210	430	
15	FIS, F	79 ans	29	100	30	7,5		280	360	
16	GOM, H	64 ans	29,5	102				260		
17	KLE, F	55 ans	33	100						
18	DUS, F	80 ans	35	98	43	3,6	190	66	230	2
19	CAL, F	78 ans	17,6	94	40	4,6	540	75	280	3
20	FAP, F	68 ans	20,5	99	38	6	270	290	300	47
21	JEA, F	47 ans	15,2	96	32	5				
22	DEF, F	78 ans	33	98	31,5	5,05				
			31,5	90	27	8,6	35	36	120	
23	LAN, F	67 ans	25	106	31			330	330	
24	ARM, F	64 ans	23,6	104	59	6,7	635	185	855	
25	THI, F	65 ans	31,4	83						
26	BOU, F	70 ans	14,1	99	37,5	6,95	170	40	390	
27	BAL, F	77 ans	7,6	92	45	6,2	250	45	460	
			19	90		7,7		110		
28	CHA, F	57 ans	16,5	102						

TABLEAU VI. -- Etude comparative de l'acide citrique sanguin et urinaire et d'autres constantes biologiques au cours de l'ostéoporose sénile, pré-sénile et post-ménopausique.

OBS	NOM	SEX & AGE				Sang (mg/l)				Urines (mg/24 h)			
						Ac	Ca	P	Ph.alc U.B.	AC	Ca	P	Hyd
29	SEV	F 74	ans	Porose diffuse aggravée par corticoïdes interrompus depuis 1 an		13,1							
30	BOR	H 58	"	Porose diffuse, corticoïdes pour asthme interrompus qq jours avant		25	96	48	6,3		180		460
31	LAV	F 59	"	Porose diffuse, corticoïdes pour asthme interrompus qq jours avant		33	98	33	5		180		
32	PEL	F 80	"	Porose vertébro-pelvienne, corticoïdes interrompus		31,5							
33	SAN	F 55	"	Porose post-ménaup. aggravée par 6 mois de corticothérapie		23,6	94				150		330
34	MAR	F 69	"	Porose, 6 ans de corticoïdes remplacés par A.C.T.H., I.R.		22	98	31,5	4,95		180		260
35	PAL	F 61	"	Porose, 6 ans de corticoïdes remplacés par A.C.T.H., I.R.		28,8	94	33,4	9,6	235	49		156
36	TOR	H 46	"	O.P. au cours d'une maladie de Cushing - avant traitement		15,2	92	26,5	7,6		70		180
37	TOM	H 62	"	après traitement		42,5	90	53,5	6,9		70		140
38	VAU	H 66	"	O.P. chez un gastrectomisé		20	98						
39	LYK	H 53	"	O.P. sévère - diabétique		15,4	104	35	9,3	230	265		
40	LEG	H 66	"	O.P. diabète peu important, vit.D		33	101	29	8,45		70		208
41	BCR	F 62	"	O.P. bismuthique		25	102	63,5	0,15	910	480		825
42	MOL	H 67	"	O.P. bismuthique		13,2	96	29,5	8,65		81		715
43	BAR	H 67	"	O.P. bismuthique, tabès -		18,3	104	29	1,1		170		480
44	GUI	H 34	"	O.P. bismuthique, tabès -		19	94	39	8,7		126		680
45	ARN	F 39	"	Porose idiopathique diffuse		15,2	97	54,5	9,7		138		
46	ZIL	H 52	"	Porose idiopathique sévère		20,5	98	52,5	7,3	960	290		355
				vit. D		34,5	99	42	5,9	1200	380		440
				phytate		23,5	104	29	6,5	900	330		
				Porose idiopathique		16,2	100	28,5	2,75		330		590
				Porose idiopathique		23,8	94	31	1,4				

Tableau VII - Etude comparative de l'acide citrique sanguin et urinaire et d'autres constantes biologiques au cours de l'ostéopore (O.P.) de la maladie de Cushing, de la corticothérapie, idiopathique, et d'ostéopores diverses.

1 - Au cours des ostéoporoses séniles, préséniles et postménopausiques, nous avons trouvé de grandes variations dans les taux de l'acide citrique sanguin. La citrémie varie en effet entre 7,6 et 38 avec une valeur moyenné de 21,6 mg/litre (tableau VI).

Sur 28 dosages, 21 montrent un taux normal, deux sont abaissés au-dessous de 13,5 mg/litre, 6 sont élevés au-dessus de 25 mg/litre, mais 4 de ces malades recevaient ou avaient reçu au moment du dosage un traitement par la vitamine D ou par des anabolisants.

Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre la citrémie et la calcium sanguin total ou ionisé, ni avec le taux des phosphatases alcalines qui est d'ailleurs toujours pratiquement normal.

La calciurie est abaissée au-dessous de 80 mg/24 heures dans 1/4 des cas, normale ou augmentée à plus de 200 mg/24 heures dans les autres cas : il nous est apparu que la citrémie était en moyenne plus basse dans les cas de calciurie basse (moyenne 18,4) que dans les cas de calciurie normale ou augmentée (moyenne respectivement 23,1 et 23,5 mg/litre).

Enfin l'hydroxyprolinurie normale 3 fois correspond à des citrémies normales.

Ainsi d'une façon générale dans l'ostéoporose commune la citrémie est normale en dehors de tout traitement par la vitamine D.

2 - Ostéoporoses de la maladie de CUSHING ou de la corticothérapie (Tableau VII)

Chez une malade atteinte de maladie de CUSHING avec ostéoporose majeure on voit la citrémie passer de 15,2 mg/litre avant traitement à 42,5 après radiothérapie surrénalienne et guérison des signes cliniques et biologiques de l'hypercorticisme (obs. 35).

Chez une malade traitée par corticoïde depuis 6 ans, responsable d'une ostéoporose importante chez laquelle on avait remplacé cette thérapeutique par l'ACTH et qui présentait de plus une insuffisance rénale, la citrémie était à 28,8 mg/litre (obs. 34).

Chez 5 sujets présentant une ostéoporose commune (obs. 29 à 33) aggravée par une corticothérapie plus ou moins importante, la citrémie est normale dans trois cas, plus élevée à 25 et 33,5 mg/litre chez les malades dont la thérapeutique avait été supprimée peu de temps avant le dosage.

Il semble donc que l'ostéoporose de la maladie de CUSHING s'accompagne d'une citrémie légèrement abaissée et que le traitement de l'hypercorticisme entraîne une augmentation de celle-ci. De même, au cours des ostéoporoses de la corticothérapie, l'arrêt de celle-ci semble suivie dans notre courte série d'une discrète hypercitrémie transitoire.

3 - Au cours de trois ostéoporoses idiopathiques (obs. 44, 45, 46) du jeune sujet avec hypercalciurie, la citrémie est normale mais ici encore l'administration de vitamine D en majore le taux qui passe de 20,5 à 34,5 mg/litre en l'espace de six jours dans l'observation n° 44 (tableau VII).

4 - Ostéoporoses diverses. (tableau VII)

Nous avons trouvé une citrémie normale au cours d'une ostéoporose chez un gastrectomisé et chez un diabétique, augmentée chez un autre diabétique qui recevait de la vitamine D (obs. 38).

Enfin, au cours de 4 ostéoporoses bismutiques et d'une ostéoporose associée à un tabès la citrémie était normale, s'élevant dans un cas après vitamine D.

En somme, dans l'ensemble nous avons trouvé des citrémies normales au cours des ostéoporoses avec toutefois quelques taux plus élevés, soit immédiatement après l'arrêt d'un traitement par les corticoïdes, soit très rapidement après la mise en oeuvre d'une vitaminothérapie D.

B - OSTEOMALACIE.

LICHTWITZ a observé dans la plupart des ostéomalacies d'apport une hypercitrémie, qui témoignerait de l'hyperfonctionnement secondaire des parathyroïdes, et en ferait un bon signe pour les différencier avec les ostéoporoses.

Nous avons dosé la citrémie de 9 sujets atteints d'ostéomalacie typique (qui présentaient dans la plupart des cas des fissures de MILKMAN LOOSER, une hypocalcémie et une hypocalciurie).

Au cours de 5 ostéomalacies d'apport (obs. 1 à 5), la citrémie est augmentée trois fois, normale deux fois. Dans un cas la thérapeutique par la vitamine D prolongée 9 mois, produit une élévation de la citrémie qui passe de 23,4 à 31,4 mg/litre (obs. 5).

L'acide citrique urinaire paraît légèrement abaissé dans deux cas sans qu'existent de causes rénales.

Dans 4 autres cas, l'ostéomalacie peut être rattachée à une maladie rénale :

- chez deux malades, il s'agit d'une glomérulonéphrite chronique avec calcium sanguin et urinaire diminués. La citrémie est normale à 18,4 et 19 mg/litre (obs. 7 et 8). On observe chez la malade n° 8 une discrète élévation de la citrémie après 10 jours de traitement à la vitamine D.

- chez une malade, il s'agit de néphrite chronique compliquée d'acidose hyperchlorémique. La citrémie est à 16,2 mg/litre.

- chez une malade, il s'agit de diabète phosphogluco-aminé avec calciurie haute. La citrémie atteint 28,8 mg/litre pour s'abaisser à 24,3 après amélioration clinique et radiologique du syndrome osseux par le traitement.

- enfin une malade présentait une ostéose décalcifiante que sur des arguments biologiques et biopsiques (persistance de bordures ostéoïdes), nous avons classé comme ostéoporomalacie. La citrémie initiale à 16,2 mg/litre passe à 20,5 mg/litre après deux mois de traitement par la vitamine D.

BS	NOM	SEX & AGE			Sang (mg/l)					Urines (mg/24 h)				
					Ac	Ca	P	Ph.alc	U.B.	Ac	Ca	P		
1	BAH	F. 32 ans	OM d'apport, fissures LM fémur G		22	84	28,5	8,2		124	60		200	
			Ca per os, 4 jours							39,5	55		380	
			Phytate		14,5	82	31,5	7,5		9,5	36		570	
2	ASS	F. 19 ans	OM d'apport		26,6	84	36,5	6,05			108		570	
3	BAT	F. 47 ans	OM gastrectomie, LM fémurs		26	84					40			
4	MAG	H. 84 ans	OM d'apport		43,3	88	31	3,1			23		287	
5	GUY	F. 44 ans	OM d'apport		23,4	96	27	11,5			6			
			Après vit. D, 9 mois		31,4	84								
					28	94	60,5	5,6		148	45		595	
6	CUR	F. 42 ans	OM. Néphrite chronique, acidose		16,2	89					13,5		435	
			hyperchlorémique		23,5	92	29,5	12,3			14,5		387	
7	FAU	F. 53 ans	OM. Néphrite chronique		18,4	74	47				10		190	
8	DAM	F. 39 ans	OM. Rein D exclu - I.R.		19	84	43,5	5,5			32		430	
			Après vit. D		21,5	83	59,5	7,9			25		340	
					15,2	86	30,5	10,2			35		330	
9	TER	F. 37 ans	OM Diabète phosphoglucoaminé		28,8	92		3,9						
			Après vit. D		24,2	88	22				270		897	
					24,2	82	40,5							
10	MUZ	F. 33 ans	Ostéoporomalacie		16,2	98	27	4,5			19,5		165	
			Après vit. D, 2 mois		20,5	92	26	5,5			116		370	

TABLEAU VIII. - Etude comparative de l'acide citrique sanguin et urinaire et d'autres constantes biologiques au cours de l'ostéomalacie

En somme, la citrémie ne nous paraît élevée qu'inconstamment au cours de l'ostéomalacie d'apport n'atteignant que dans un cas sur cinq (obs. 4) un taux comparable à ceux que l'on rencontre au cours de l'hyperparathyroïdie. Elle est sensiblement normale au cours des ostéomalacies d'origine rénale.

C - CANCERS SECONDAIRES DES OS.

Des anomalies du métabolisme de l'acide citrique ont été constatés par RECHENBERGER et BENNDORF au cours de certains cancers viscéraux ainsi que de leucoses lymphoïdes (taux sanguin diminué) et des taux normaux au cours de la leucose myéloïde et de la maladie de HODGKIN.

HARRISON a obtenu des taux élevés de l'acide citrique sanguin au cours de certains cas de métastases ostéolytiques. LEMON et ANGLE-SIO font également état d'élévation de la citrémie dans des cancers avec métastases osseuses surtout à point de départ, mammaire, de même qu'HODGKINSON. LICHTWITZ a trouvé au cours de la même maladie des taux normaux ou peu augmentés, signes de valeur selon lui pour éliminer une hyperparathyroïdie lorsque existe une hypercalcémie. Nous-mêmes avons réalisé 39 dosages de la citrémie et 12 de la citrurie chez 37 malades atteints d'un néoplasme secondaire des os.

Dans 18 cas, il s'agissait de cancers d'origine mammaire, dans 5 cas de cancers d'origine prostatique, dans deux cas de cancers d'origine hépatique, dans deux cas d'origine pulmonaire, dans deux cas d'origine thyroïdienne, dans un cas d'origine rénale, dans un cas d'origine gastrique enfin dans cinq cas d'origine indéterminée.

La citrémie était normale entre 14 et 25 mg/litre dans 26 dosages.

Elle était diminuée au-dessous de 13,3 mg/litre dans deux dosages.

Elle était augmentée de façon modérée (entre 25 et 30 mg/litre) dans six dosages, de façon nette (entre 30 et 40 mg/litre) dans six autres dosages.

La valeur moyenne de la citrémie s'est établie à 22,15 mg/litre.

Nous avons cherché à préciser une corrélation entre étiologie et citrémie. Ceci ne nous est pas apparu nettement car il existe dans les deux groupes les plus représentés dans ce travail, d'importantes variations.

En revanche, si on considère l'aspect des métastases, certaines différences paraissent se manifester entre les métastases ostéolytiques du cancer du sein où la citrémie est souvent élevée (7 fois sur 12, moyenne 25,4 mg/litre), et les formes mixtes et condensantes de même origine, où l'on note seulement un cas d'élévation modérée sur 11 dosages (taux moyen 19,3 mg/litre). Par contre un certain nombre de formes ostéolytiques d'origine hépatique pulmonaire rénale ou thyroïdienne, s'accompagnent de citrémie normale.

Il ne paraît pas non plus exister de corrélation nette entre les taux du calcium du phosphore et de l'hydroxyproline sanguin et urinaire et la citrémie. Sur cinq observations (n° 6, 9, 13, 24 et 36) qui comportaient des calcémies comprises entre 110 et 174 mg/litre, seuls deux cas s'accompagnaient d'une citrémie augmentée à 29,8 et 33,6 mg/litre (obs. 9 et 13).

Il nous est apparu qu'une certaine corrélation semblait exister entre le taux de la citrémie et celui des phosphatases alcalines et dans les sept cas qui comportaient une citrémie supérieure à 25 mg/litre et où le dosage des phosphatases avait été pratiqué, leurs taux étaient toujours supérieurs à 7,5 UB.

La citrurie est dans les limites de la normale 9 fois sur 12, abaissée 3 fois pour des raisons qui nous sont restées inconnues.

Il apparaît donc que la citrémie peut se montrer élevée de façon modérée ou nette dans un certain nombre de cancers secondaires des os, et plus particulièrement peut-être dans les formes ostéolytiques du cancer du sein.

D - MYELOME.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'études de la citrémie au cours du myélome en dehors de celle de LICHTWITZ. Cet auteur a obtenu des taux très variables (12 à 42 mg/litre) dans les neuf cas qu'il cite.

Nous-mêmes avons effectué 22 dosage de la citrémie chez 19 malades. (tableau X)

La valeur moyenne a été de 21,65 mg/litre, les taux extrêmes étant de 10,5 et de 32,2 mg/litre. Les taux sont modérément augmentés (entre 25 et 30 mg/litre) dans 7 cas, nettement augmentés (à plus de 40 mg/litre) dans un cas, abaissés (au-dessous de 13,5 mg/litre) dans 3 cas.

La citrurie dosée chez 6 malades est normale 5 fois, abaissée une fois chez une malade atteinte d'insuffisance rénale (obs. 12).

Nous n'avons remarqué aucune variation de la citrémie en fonction de la nature électrophorétique des différentes dysprotéinémies.

La comparaison des résultats en fonction de l'étendue radiologique des lésions n'apporte pas d'avantage d'éléments. En effet, si la moyenne des citrémies des sujets où l'atteinte osseuse paraissait réduite est plus élevée que celle des sujets atteints de lésions diffuses, les variations individuelles dans chaque groupe sont telles que ces moyennes n'ont pas de signification.

Les taux des phosphatases alcalines sortent peu des valeurs normales (moyenne 7,4 UB). La moitié des sujets ont un peu plus, l'autre un peu moins. La moyenne de la citrémie dans les deux groupes est strictement semblable.

Une façon plus précise d'apprécier l'intensité de l'ostéolyse peut être fournie par l'étude de la calcémie et de la calciurie. Dans 9 cas, on peut conclure à une ostéolyse accrue soit que le calcium urinaire et sanguin, soit augmenté, soit qu'en présence d'une insuffisance rénale on ait une calciurie normale et une calcémie normale ou augmentée.

La citrémie dans ces cas parait en moyenne un peu plus élevée (23,35 mg/litre) que dans les autres.

L'hydroxyprolinurie a été dosée dans 6 cas ; elle est normale 4 fois, 2 fois très légèrement augmentée (obs. 6 et 17), la citrémie dans ces deux cas est abaissée.

Huit dosages correspondent à des néphropathies myélomateuses avec insuffisance rénale (urée supérieure à 0,70 g). La moyenne dans ces cas atteint 23,7 mg/litre, donc légèrement plus élevée que les autres (21 mg). Comme nous l'avons déjà dit ces résultats ne peuvent être admis sans réserve du fait de techniques de dosage peut-être critiquables dans le cadre de l'insuffisance rénale.

En somme, l'ensemble de nos résultats nous parait confirmer l'opinion de LICHTWITZ. Normale le plus souvent, la citrémie est parfois modérément augmentée.

E - MALADIE DE PAGET.

Quelques auteurs ont étudié les variations de la citrémie dans la maladie de PAGET. Plusieurs ont constaté des élévations de son taux : KISSIN et KREEGER obtiennent pour 15 maladies une moyenne de 27,9 mg/litre (60 % des sujets ayant des citrémies supérieures à 27 mg/litre, le taux le plus bas était de 19,2 mg/litre).

HARRISON a fait état de "citrémie élevée dans des cas de maladie de PAGET étendues avec phosphatase alcaline augmentées sans hypercalcémie".

HODGKINSON cite également un cas de maladie de PAGET dont la citrémie atteignait 31 mg/litre (limite supérieure de la normale pour cet auteur).

Par contre, LICHTWITZ paraît avoir obtenu des citrémies normales au cours de cette affection.

Nous avons dosé 26 fois la citrémie chez 21 malades atteints de maladie de PAGET et chez deux sujets atteints de dégénérescences pagétiques. Le taux moyen pour les maladies de PAGET a été de 27,4 mg/litre. Treize sujets sur 21 avaient une citrémie supérieure à 25 mg/litre : dans 9 cas modérément augmentée entre 25 et 30 mg/litre, dans 4 cas nettement augmentée entre 30 et 40 mg/litre, dans 2 cas très augmentée à plus de 40 mg/litre.

Si l'évolutivité ne nous a pas paru influencer la citrémie (dans cinq cas où la maladie paraissait stabilisée la citrémie était en moyenne de 27 mg), l'étendue des lésions par contre paraît l'influencer : dans trois cas où la maladie touchait une seule pièce osseuse, la citrémie était en moyenne normale à 22,9 mg/litre (obs. 10, 11 et 12), cinq fois la maladie était diffuse ou atteignait un grand nombre de pièces osseuses, la citrémie y était élevée en moyenne à 36,5 mg/litre ; on peut étendre cette remarque aux dégénérescences pagétiques : l'une intervenait sur une maladie de PAGET diffuse : la citrémie est élevée à 29,5 mg/litre, l'autre sur une maladie de PAGET localisée, elle est basse à 14,3.

Il ne nous a pas semblé exister de corrélation nette entre l'hydroxyprolinurie qui est le plus souvent très élevée dans la maladie de PAGET, et la citrémie. En revanche, ici encore une certaine corrélation nous a paru se préciser entre l'élévation de la citrémie et le taux des phosphatases alcalines sériques, les taux élevés de la citrémie correspondant presque toujours à une élévation de la phosphatasémie plus ou moins marquée.

En somme, nos résultats confirment ceux de la littérature, la citrémie paraît assez souvent augmentée de façon nette ou importante dans la maladie de PAGET, en particulier quand la maladie est étendue à un grand nombre de pièces osseuses, et surtout dans les cas où existe une élévation nette des phosphatases alcalines.

F - HYPERPARATHYROIDIE

Le fonctionnement des parathyroïdes paraît, nous l'avons vu, de nature à influencer sur le métabolisme de l'acide citrique.

Depuis SJÖSTROM en 1937, plusieurs auteurs ont étudié la citrémie au cours des syndromes d'hyperfonctionnement parathyroïdien. HARRISON avait noté des taux élevés dans cette maladie, fait qui fut confirmé par LICHTWITZ (citrémie entre 28 et 46 mg/litre dans 5 cas) et par HODGKINSON (dans 14 cas sur 19 avec une moyenne de 34 mg/litre dans les formes sans atteinte osseuse et de 41 mg/litre dans les formes avec atteinte osseuse). Récemment LIEVRE citait un cas d'hyperparathyroïdie avec une hypercitrémie à 64 mg/litre. WATSON par contre obtenait des citrémies peu élevées dans douze cas d'hyperparathyroïdie avec une moyenne de 32 mg (témoins : moyenne 28 mg/litre) et rattachait la diminution de l'acide citrique sanguin après intervention au choc post-opératoire.

RESULTATS PERSONNELS (Tableau XII)

Nous avons étudié la citrémie de 16 malades atteints d'hyperparathyroïdie et chez 4 d'entre eux des dosages de la citrurie ont également été pratiqués. Tous ces malades présentaient une hyperparathyroïdie indiscutable, qui a pu être prouvée 14 fois par la découverte opératoire de la tumeur parathyroïdienne (13 adénomes, 1 carcinome) une fois par la constatation nécropsique d'un adénome (obs. 7) et une autre fois l'intervention exploratrice étant demeurée négative par la confluence de données cliniques, radiologiques, biologiques et anatomiques (biopsie osseuse) positives.

Cliniquement, ces malades peuvent être répartis en trois groupes principaux suivant les lésions qu'ils présentaient :

- atteinte osseuse pure : 4 cas (obs. 1, 2, 3, 4) auxquels on peut rattacher le cas n° 16 qui présentait une pancréatite calcifiante mais était indemne d'insuffisance rénale.
- atteinte osseuse et rénale : 6 cas (obs. 5, 6, 7, 8, 9, 10).
- lithiases urinaires simples : 5 cas (obs. 11, 12, 13, 14, 15).

BS.	NOM	SEXE & AGE	NATURE DES LÉSIONS	DATES	Sang (mg/l)				Urines (mg/24 L)			
					Ac	Ca	P	Ph.alc U.B.	Ac	Ca	P	Hyd.
1	RAM	F 33 ans	Lésions osseuses	2.2.61	41	106	35,6	45		411		
			Intervention : adénome le 6.10.1961	16.8.61		115						
					21,6	82	16,5					
				9.10.61	16,2	62						
				11.10.61	23,4	56						
				16.10.61	15,7	58						
				18.10.61	46,5	68						
				22.11.61	41	100	39,5					
				28.11.63	19	88	27,5	6,7		42	330,54,1	
				2.11.64								
2	LAC	F 47 ans	Lésions osseuses typiques	1.3.63	42,5	126	30,5					
			Intervention le 25/5/1963 : adénome	21.3.63	43,5	122				410		
3	BER	F 55 ans	Lésions osseuses	10.11.61	43,5	118	27	1,5		230		
			Intervention le 15/11/61 : adénome		36,2	100						
				16.11.61	17,6	86						
				18.11.61	28	86				40		
				21.11.61								
4	DED	F 54 ans	Lésions osseuses	14.5.62	56,7	151	29	5,7		100	520	
			Intervention le 22.5.62 : adénome		20	82	86	5,9		30	263	
5	SOU	F 50 ans	Lésions osseuses mul- tiples + I.R.	28.11.61	21	142		16,2		128		
				2.1.62	23,6	148						
				28.2.62	29,5	136	16			169	230	
			Intervention le 19/3/62 :	6.3.62	16,2							
			Recherche infructueuse	20.3.62	18,6	130						
			d'un adénome	21.3.62	22,7	112						
6	DEG	F 39 ans	Lésions osseuses + Li- thiase rénale	15.2.61	37,2	146	15	5			740	
			Intervention le 3.3.61 :		18,1	86						
			Adénome intrathymique	12.3.62	24,8	95						

Tableau XII - Étude comparative de l'acide citrique sanguin et urinaire
et d'autres constantes biologiques au cours de l'Hyperparathyroïdie.

NOMS	SEX & AGE	NOM	NATURE DES LÉSIONS	DAIES	Sang (mg/l)				Urines (mg/24 h)			
					Ac	Ca	P	Ph.alc U.B.	Ac	Ca	P	Hyd
7		MIC	F 62 ans	Lésions osseuses + néphro- pathie azotémique et hyper- tensive Vérification anatomique : adénome	18.1.61 14.2.61 13.6.61	98 <u>48</u> <u>36,5</u>	50 102	5,5	21	170		
				25.5.61		<u>36,4</u>	92	24	48			
8		LEB	F 40 "	Lésions osseuses + calcifica- tions rénales - I.R. Intervention : adénome le ...	15.2.62 16.6.62 19.6.62	<u>35</u> <u>90</u> 9,5	154 132 86		210			
				25.6.62		15,2	88		60			
9		RIE	F 57 "	Lésions osseuses + I.R. an- cienne Intervention le 24.6.64 : adénome	14.5.64 16.6.64		96	68	37	570		
						29,8						
10		LAS	F 33 "	Lésions osseuses + lithiasés rénales Intervention le 20.3.62 :	20.2.62 15.3.62 21.3.62	<u>34,8</u> <u>23</u> 30,5	141 128 102		1517	828		
					23.3.62	15	96					
					27.3.62	13,6	80					
					31.3.62	18,1	79					
					4.4.62	13,8	82					
					7.4.62	17,6	82					
11		PEN	F 45 "	Lithiasés rénales répétées pas de signes osseux Intervention : adénome	15.4.64	<u>42,5</u>	136	395	210	230	680	
12		FAU		Lithiasé rénale	8.3.62		123	I,5	25,8			
					3.4.62	27	122					
					13.4.62	20,4	124		168			
					26.4.62	19	102	2,6	237			
				Adénome, intervention le	27.4.62	20	96					
					2.5.62	9,1	83					
					7.5.62	12,4		1,9	65			
					18.5.62	33	90					
					10.7.62	31,8	92					

Tableau XII
(suite n°2)
(hyperparathyroïdie)

OBS.	NOM	SEX & AGE	DATES	Sang (mg/l)				Urines (mg/24 h)			
				Ac	Ca	P	Ph.alc U.B.	Ac	Ca	P	Hyd.
13	LUG	H 20 ans	Lithiase récidivante sans signe osseux	17,6	120	28					
			7.5.63	26,3	102						
14	FRE	F 29 "	Lithiase rénale G récidivante	20,5	112	35		420	620	880	40
			28.6.65	21,4	120	32,5	4,7	320	153	470	39
			15.7.65	26,7	122	31,5					
			16.7.65	15,2	124	25					
			19.7.65	21,9	122	28					
			20.7.65	20,5	124	31					
			24.7.65	13,4	118	31		480	345	415	38,4
			26.7.65	16,1	122	30,5		468	345	306	69,6
			27.7.65	11,9	116	27,5		445	540	298	75,5
			28.7.65	15,3	115	27		500	216	480	34,8
			29.7.65	16,2	110	29,5		306	290	136	32,4
			30.7.65	16,1	109	32			342		
15	CAR	F 62 "	Lithiase rénale sans signe osseux - Intervention le 18.3.65	29	138	29		212	296	460	
			19.3.65	16,2	110	43			440		
			22.3.65	18	98	42		212	440	460	
			25.3.65	16,2	98	42,5		76	192	360	
			27.3.65	13,3	87	39		100	244	405	
			29.3.65	17,6	88	41		36	96	308	
			31.3.65	19	86	39		128	144	870	
			2.4.65	19,5	89	38		96	167	650	
			5.4.65	19	86	38		96	134	625	
			7.4.65	19	88	35					
				19	82	33		120	150	590	
16	BAU	H 55 "	f. pancréatique + signes osseux	26,7	128	28			70	950	
			12.2.62					178	1250		
			23.2.62	16,2	104						
			28.2.62	13,2	68						
			3.3.62	9,8	68						
			10.3.62	21,8	68						

Tableau XII. -- (suite n°3)
(Hyperparathyroïdie)

AVANT INTERVENTION :

Le dosage de la citrémie a montré un taux supérieur à 25 mg/litre chez 15 malades sur 16. Cette augmentation était très importante dans 6 cas où elle était comprise entre 41 et 56,7 mg/litre (obs. 1, 2, 3, 4, 7, 11), il s'agissait 5 fois sur 6 de formes avec atteintes osseuses importantes. Dans trois cas l'augmentation de la citrémie était très nette mais moins marquée et se situait entre 30 et 40 mg/litre (obs. 6, 8, 10), il s'agissait dans ces cas encore de formes avec lésion osseuse, dans les six autres cas l'élévation de la citrémie était modérée entre 26 et 30 mg/litre (obs. 5, 9, 12, 14, 15, 16), trois d'entre elles comportaient une atteinte osseuse qui deux fois était associée à une insuffisance rénale, les trois autres concernaient des formes lithiasiques pures (obs. 12, 14, 15). Il nous est apparu d'ailleurs que dans les cas où l'élévation de la citrémie demeure discrète, il est parfois nécessaire de pratiquer plusieurs examens successifs pour la mettre en évidence. C'est ainsi que dans l'observation n° 12, une élévation discrète n'a pu être notée qu'à un dosage sur deux, dans l'observation n° 5, à un dosage sur quatre, dans l'observation n° 14 un dosage sur cinq. Il apparaît ainsi que la citrémie est très souvent augmentée dans l'hyperparathyroïdie et parfois dans des proportions bien supérieures à celles que l'on peut rencontrer dans les autres affections osseuses. Il convient cependant de remarquer que cette élévation du taux de la citrémie est très variable selon les cas.

En effet, dans les cinq formes osseuses pures, elle se situe entre 26,8 et 56,7 mg/litre avec une moyenne de 38,2 mg/litre pour 6 dosages. Dans les formes osseuses avec atteintes rénale elle se situe entre 29,5 et 48 mg/litre avec une moyenne de 30,9 mg/litre pour 12 dosages. Il ne semble pas d'ailleurs qu'il existe en pareil cas de différence bien nette entre les formes avec lithiase simple associée et les formes avec insuffisance rénale (31,6 mg/litre pour 3 dosages chez deux malades dans le premier cas, et 30,6 mg/litre pour les 9 dosages concernant 4 malades dans le second cas). Enfin dans les 5 formes avec atteinte rénale isolée, si l'on met à part l'observation n° 13 où la citrémie était normale avant l'intervention (et paradoxalement discrètement élevée quelque temps plus tard), les taux sont compris entre 15,2 et 42,5 mg/litre avec une moyenne de 24,9 mg/litre pour 9 dosages. Cette moyenne relativement basse étant en partie liée au fait que plusieurs de ces malades ont eu des citrémies transitoirement normales.

Il apparaît donc que l'hypercitrémie est pratiquement constante et souvent majeure dans les formes osseuses de l'hyperparathyroïdie (qu'il y ait ou non atteinte rénale associée), et qu'elle est moins constante et habituellement plus discrète dans les formes rénales pures. Dans certains cas où l'hyperparathyroïdie s'accompagnait d'insuffisance rénale avec calcémie et phosphorémie normales, la constatation d'une hypercitrémie paraissait particulièrement intéressante, encore que certains auteurs discutent de la valeur de la technique, mais surtout dans l'observation n° 1 où il n'existait pas d'insuffisance rénale, la constatation d'une citrémie à 41 mg/litre, alors que la calcémie et la phosphorémie étaient normales, nous a rendu les plus grands services, nous conduisant à reprendre les examens de façon à constater dans le même laboratoire et par les mêmes techniques, l'apparition d'une hypercalcémie.

APRES INTERVENTION.

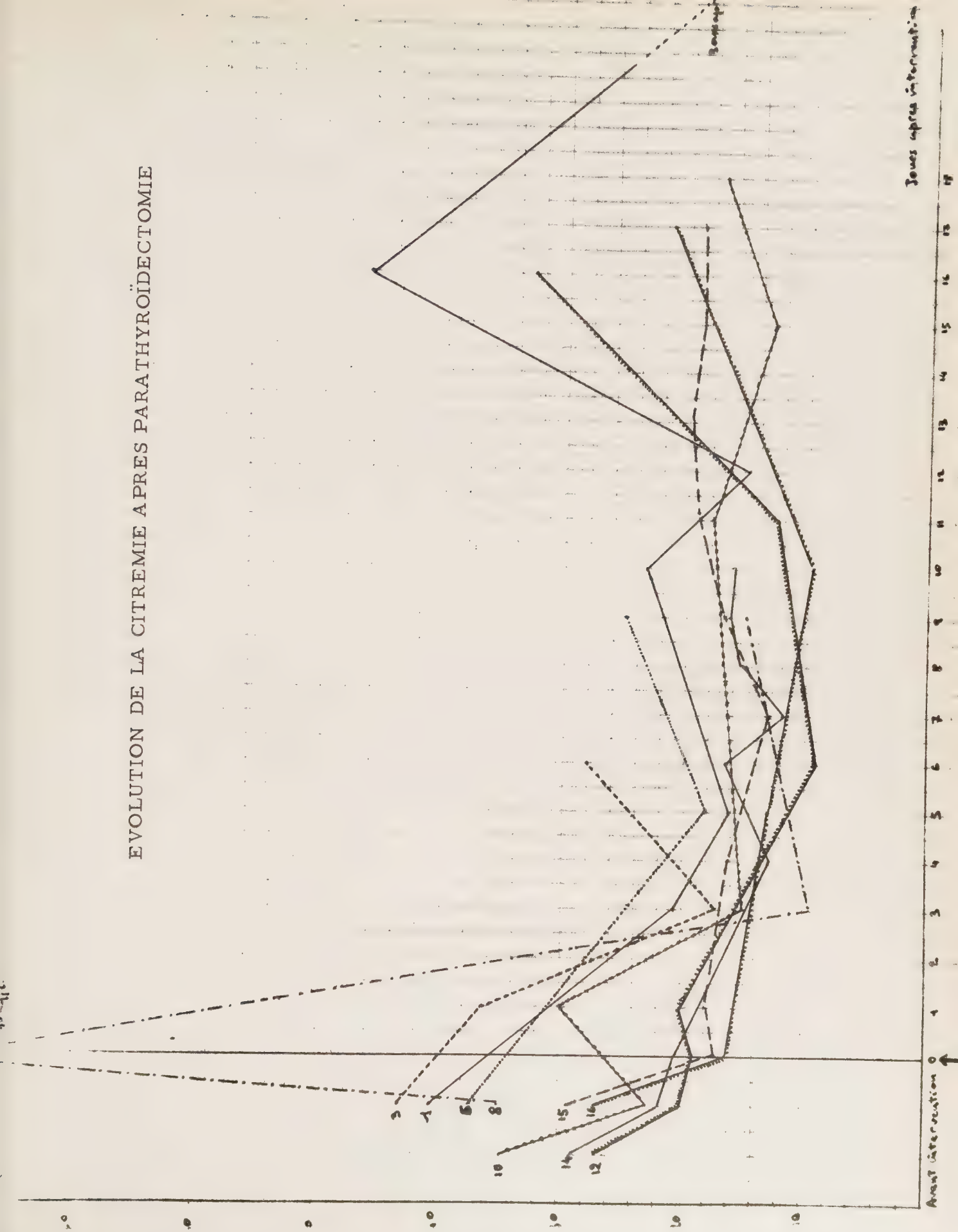
Comme tous les auteurs qui ont étudié l'influence de l'ablation de la tumeur parathyroïdienne sur la citrémie, nous avons pu constater dans tous les cas (II/II) une diminution nette du taux de la citrémie dès le lendemain de l'intervention.

Cette diminution qui dans un cas (obs. 8) a été précédée d'une élévation le jour même de l'intervention, comme LICHTWITZ a pu le constater chez certains malades, se précise généralement dans les jours suivants pour atteindre son degré le plus aigu vers le 7ème jour.

Certains auteurs avec WATSON ont incriminé à l'origine de cette chute de la citrémie le choc opératoire, mais nous ne pensons pas que cette explication puisse être retenue en raison du caractère progressif de cette évolution et de son parallélisme avec celle de l'hypocalcémie.

Enfin, au bout d'une semaine le taux de la citrémie remonte généralement pour atteindre ensuite des valeurs normales vers la fin de la deuxième semaine. Parfois même des taux discrètement augmentés peuvent être constatés ; plutôt que de les rapporter à une réaction compensatrice des parathyroïdes restantes, nous pensons qu'il convient de les attribuer avant tout à l'administration de vitamine D que l'on est souvent appelé à prescrire à ces sujets devant l'apparition de petits signes de tétanie.

EVOLUTION DE LA CITREMIE APRES PARATHYROÏDECTOMIE



LA CITRURIE.

Nous n'avons malheureusement que peu de résultats concernant la citrurie, celle-ci n'a été étudiée avant intervention que dans trois cas et elle se trouvait chaque fois dans les limites (assez larges d'ailleurs) de la normale.

Après intervention elle a été suivie deux fois. Chez une malade (n° 15) elle a diminué très progressivement dans les jours suivants. Chez l'autre (n° 14) elle est demeurée pratiquement inchangée, mais la persistance d'une calcémie et d'une calciurie hautes dans ce cas permettent de se demander s'il n'existait pas plusieurs adénomes.

Ainsi, l'hyperparathyroïdie entraîne habituellement une élévation nette et souvent très importante de la citrémie. Cette augmentation est retrouvée dans presque tous les cas où existe une participation osseuse, elle est observée moins constamment et à des taux généralement plus modérés dans les autres cas. Son retour à la normale après une phase d'hypocitrémie dans les suites de la parathyroïdectomie apporte la preuve de ces rapports étroits avec le trouble hormonal.

G - MALADIES OSSEUSES DIVERSES.

Nous avons groupé sous ce titre des affections pour lesquelles nous possédons peu de dosages.

Dans trois cas d'ostéonécrose primitive des têtes fémorales, la citrémie est normale deux fois, augmentée une fois sans que nous ayons trouvé de raison thérapeutique à cela.

La citrurie est normale dans deux cas.

Au cours de deux ostéonécroses des têtes fémorales à l'origine desquelles un traitement par les corticoïdes peut être incriminé, la citrémie est normale une fois, abaissée une autre fois chez un malade atteint de réticulose lipomélanique, où le traitement n'avait pu être arrêté.

La citrémie est augmentée une fois sur deux dans la maladie LOBSTEIN.

Normale au cours d'un fibrome non ossifiant du tibia, la citrémie est abaissée une fois sur deux au cours de tumeurs bénignes des os, et nous est apparue inconstamment augmentée dans deux cas de dysplasie fibreuse.

OBS.	NOM	SEX & AGE				Sang (mg/l)				Urines (mg/24 h)			
						Ac	Ca	P	Ph.alc U.B.	Ac	Ca	P	Hyd
1	AKN	H 52 ans	O.N.A.	tête fémorale G		16,2	100	49	4,8		173	930	
2	REV	H 50 "	"	têtes fémorales		19,8	98	32	1,6		150		
3	MAG	H 66 "	"	"		29,8	96	36,5	4,05	420	161	740	
4	BAL	H 53 "	"	"						580	140	760	
5	CAT	H 44 "	"	"	" aggravée	21,9	100	47	7,8		450	760	
6	MAG	H 65 "	"	(corticoïdes)									
7	GIR	F 19½ "	O.N.A.	têtes fémorales, cortico- thérapique, réticulose lipo- mélanique		7,1	101				50		
8	BEN	F 19½ "	Maladie de Lobstein	"		16,2	95	29	6,6		170	370	206
9	TOU	F 15 "	Fibrome non ossifiant osseux tibia		35	100	42,5	9,8			390	395	
10	DES	F 42 "	Tumeur bénigne osseuse cubitus		19,5	100	32	7,2					
11	SAN	F 22 "	"	" temporal D		19,2	95	26	6,4				
12	DAN	F 17 "	Dysplasie fibreuse		11,9	94	38,5	6,8			90	480	
13	BAI	H 27 "	Dysplasie fibreuse		28	102	29	3,9			110	500	
						15,2	96	40	5,8				
						36,4	92	22,5	4,4				
						26,6	112	31	5,6				
						19	104	46	7,6				118

Tableau Xlii .- Dosage de l'acide citrique sanguin et urinaire et d'autres constantes biologiques au cours de diverses affections osseuses.

INTERET DU DOSAGE DE L'ACIDE CITRIQUE AU COURS DES AFFECTIONS OSSEUSES.

A l'issue de cette étude analytique, il convient d'essayer de préciser quelle est la véritable place du dosage de l'acide citrique dans l'exploration des affections osseuses.

Une première remarque mérite d'être faite : ce dosage ne peut être interprété correctement dans ce domaine⁴ pour autant que le malade soit indemne d'insuffisance hépatique grave ou de certaines affections endocriniennes susceptibles de modifier le métabolisme de l'acide citrique telles que le myxoedème et plus accessoirement l'hyperthyroïdie et l'acromégalie.

Il convient encore que le malade ne soit pas soumis à un traitement par les corticoïdes qui peut amener une diminution de la citrémie ou à un traitement par la vitamine D, qui à l'inverse peut la majorer notablement. En revanche l'association de manifestations rhumatismales ou d'arthropathies diverses ne paraît pas modifier notablement le taux de l'acide citrique.

Au cours des maladies osseuses, si l'on élimine les causes précédentes, la citrémie est habituellement normale au cours des ostéoporoses banales, normales ou modérément augmentée au cours du myélome, normale ou augmentée de façon modérée ou nette au cours des cancers osseux secondaires et le plus souvent augmentée dans la maladie de PAGET où son taux est parfois considérablement élevé.

Mais c'est surtout au cours de l'hyperparathyroïdie et plus particulièrement dans les formes avec atteintes osseuses que la citrémie apparaît augmentée avec le plus de constance et de la façon la plus nette.

Son dosage peut donc être considéré comme un test biologique supplémentaire, et l'on peut dire que chez un malade suspect d'hyperparathyroïdie, l'existence d'une hypercitrémie constitue un argument de plus pour le diagnostic et que, inversement, au cours d'une ostéose décalcifiante ou géodique de nature imprécise, la constatation d'une citrémie très haute doit faire mettre en oeuvre l'ensemble des explorations biologiques parathyroïdiennes.

En effet, si les citrémies entre 25 et 40 mg/litre peuvent se rencontrer dans le myélome, le cancer secondaire des os, la maladie de PAGET et certaines ostéoporoses traitées par la vitamine D, les hypercitrémies majeures à plus de 40 mg ne se rencontrent que rarement en dehors de l'hyperparathyroïdie.

CONCLUSIONS

LE DOSAGE DE L'ACIDE CITRIQUE SANGUIN ET URINAIRE EN PATHOLOGIE OSSEUSE.

A l'occasion d'une revue de la littérature et de l'étude de 380 dosages de l'acide citrique sanguin chez 260 malades (165 affections osseuses, 32 affections articulaires, 42 affections viscérales diverses, 21 témoins), et de 282 dosages de l'acide citrique urinaire chez 86 malades, nous avons tenté de préciser la place du dosage de l'acide citrique et plus particulièrement la valeur sémiologique d'une hypercitrémie en pathologie.

1 - Le taux de la citrémie évalué chez 21 sujets témoins à l'occasion de 46 dosages se situe entre 13,5 et 25 mg/litre. Le taux de la citrurie apprécié chez 12 sujets témoins varie dans des proportions beaucoup plus importantes à l'occasion de 36 dosages, entre 150 mg/24 heures et 640 mg/24 heures.

2 - Certaines affections viscérales telles que les grandes insuffisances hépatiques, le myxoedème et plus accessoirement les hyperthyroïdies et acromégalies paraissent susceptibles de majorer le taux de la citrémie. Il en est de même du traitement par la vitamine D. A l'inverse, les hypercorticismes spontanés ou thérapeutiques paraissent capables d'en diminuer le taux. En revanche, nous n'avons pas noté de modifications importantes de son taux au cours des rhumatismes et des diverses arthropathies.

3 - Au cours des affections osseuses, des variations de la citrémie modérées (entre 25 et 30 mg o/oo), nettes (entre 30 et 40 mg o/oo) ou importantes (au-dessus de 40 mg), peuvent être observées.

Dans les ostéoporoses (46 cas) le taux sanguin de l'acide citrique est habituellement normal en dehors de toute thérapeutique.

Dans l'ostéomalacie en revanche, il est parfois augmenté de façon modérée ou nette (4 cas sur 10) de même que dans le myélome (8 cas sur 20).

Dans le cancer secondaire osseux, une hypercitrémie nette ou modérée est rencontrée avec une certaine fréquence (11 fois sur 37 cas) et plus particulièrement au cours des métastases ostéolytiques du cancer du sein (six fois sur 11).

Dans la maladie de PAGET, une élévation variable et parfois assez importante du taux sanguin de l'acide citrique peut être observée (13 fois sur 21), en particulier dans les formes diffuses et dans les formes en poussées évolutives avec un taux élevé de phosphatases alcalines.

Mais, c'est au cours de l'hyperparathyroïdie et plus particulièrement de ses formes osseuses que l'on rencontre avec la plus grande fréquence (15 fois sur 16) et la plus grande netteté une hypercitrémie qui prend parfois une importance considérable.

4 - En dehors de l'hyperparathyroïdie, où elle paraît directement liée à la sécrétion d'hormone parathyroïdienne puisque l'ablation de l'adénome la fait rétrocéder, l'hypercitrémie rencontrée au cours des affections osseuses demeure d'interprétation délicate et ne semble pas comporter de corrélation précise avec le taux de l'hydroxyproline, du phosphore et du calcium sanguin et urinaire, mais son élévation semble aller souvent de pair avec celle des phosphatases alcalines.

Quoi qu'il en soit, le dosage de la citrémie peut présenter un certain intérêt dans le diagnostic des hyperparathyroïdies et un taux d'acide citrique particulièrement élevé peut constituer un argument supplémentaire pour leur diagnostic.

VU, pour le Doyen,
L'Assesseur,

Le Président de la Thèse,
Mr. le Professeur RAVANET

Louis REVOL

VU et permis d'imprimer :

Lyon, le 2 décembre 1965

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS

TABLE des MATIERES

	Pages
	Introduction 1
Chapitre I	Historique 2
Chapitre II	Rappel physiologique 3
	A - Répartition dans l'organisme 3
	B - Origine de l'acide citrique sanguin 3
	C - Cycle de l'acide citrique dans l'organisme 5
	D - Rôles de l'acide citrique 7
	E - Régulation de la citrémie et de la citrurie 9
	Méthodes de dosage de l'acide citrique et résultats chez le sujet normal 14
Chapitre III	Le dosage de l'acide citrique au cours des affections viscérales et articulaires 16
	A - Affections viscérales
	Affections digestives 16
	Affections endocriniennes 18
	Affections rénales 20
	B - Affections articulaires 22
	C - Conclusions 23
Chapitre IV	Le dosage de l'acide citrique au cours des affections osseuses 25
	A - Ostéoporoses 25
	B - Ostéomalacie 28
	C - Cancers secondaires des os 29
	D - Myélome 31
	E - Maladie de Paget 33
	F - Hyperparathyroïdie 35
	G - Maladies osseuses diverses 39
	Intérêt du dosage de l'acide citrique au cours des affections osseuses 40
	Conclusions 42
	Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE.

- ALWALL, N.
Acta méd. Scand. 1944 - 116 - 337
- ARMSTRONG, D. et SINGER, L.
In vitro turnover and exchange of bone citrate. Comm. an
XXème Congr. Int. Physiol. Bruxelles 1956.
- ANGLESIO, E. CALCIATTI, A. PIANAROSA, M.
Changes of calcium, phosphorus citrate in metastatic
breast cancer. Helvetica Medica Acta 1963 - 30 - 116.
- BEUTLER, E. et YEH, M.
J. Lab. Clin. Med. 1959 - 54 - 125.
- BRODWALL, EK., LAAKE.
Renal metabolism of citric acid.
Acta. méd. Scand. 1963 - 174 - 501.
- BUNKER, J.P. - STETSON, J.B. - COE, R.C. - GRILLO, H.C. -
MURPHY, A.J.
Citric acid intoxication J.A.M.A. 1955 - 157 - 1361.
- CANARY, J.J. et KYLE, L.H.
The interrelations of blood calcium and citric acid
J. Lab. Clin. Med. 1957 - 49 - 590.
- CANARY, J.J. et KYLE, L.H. - MINTZ, D. - HESS, W.C.
Citric acid excretion before and after calcium infusion
in normal and osteoporotic subjects
J. Lab. Clin. Med. 1961 - 57 - 230.
- CARLSSON, A. et HULLUNGER, G.
The effect of Vitamin D on the citric acid metabolism.
Acta. physiol. Scand 1954 - 31 - 317.
- CHANG, T.S. et FREEMAN, S.
Citric acid and its relation to serum and urinary calcium.
Am. J. Physiol. 1950 - 160 - 330

CHANG, T.S. et FREEMAN, S.

Effects of parathyroidectomy and vitamin D on serum, calcium and citric acid of normal and nephrectomized dogs.

Am. J. Physiol. 1950 - 160 - 341.

CONWAY, N.S. - MAITLAND A.I.L. et RENNIE J.B.

Urinary citrate excretion in patients with renal calculi.

Brit. J; Urol. 1949 - 21 - 30.

CREYSSEL, J. - MAILLET, P. - LEJEUNE, E. - FEROLDI, J. -

VIALA, J.J. - RUITTON, P.

Maladie osseuse de RECKLINGHAUSEN avec adénome parathyroïdien intrathimique.

Lyon Chir. 58 - 624 - 1962.

DESGREZ, P. - THOMAS, J et E. - RABUSSIÉ, H.

Etude de la citraturie dans la lithiase rénale.

Ann. Biol. clin. 1964 - 22 - 543.

DICKENS, F.

The citric acid content of animal tissue with reference to its occurrence in bone and tumor.

Biochem. J. 1941 - 35 - 1011.

DIXON, T.F. et PERKINS, H.R.

Citric acid and bone metabolism.

Biochem. J. 1952 - 52 - 260.

EDWARDS, M.S. - GRAY, C.H. - WOOD, M.E.

J. endoc. 6 - 440 - 1950.

Citric acid and excretion of oestrome and oestradiol.

ELLIOTT, J.R. et FREEMAN, S.

Parathyroid function and the plasma citric acid and calcium response to nephrectomy. Endocrinology 1956 - 59 - 181.

ELLIOTT J.R. et FREEMAN, S.

Relative effect of vitamin D and parathyroid extract
on plasma calcium and citric acid.
Endocrinology 1956 - 59 - 196.

ELLIOTT J.R. et TALMAGE, R.V.

Influence of parathyroids on removal of citric acid
administred by peritoneal lavage.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1957 - 94 - 596.

FOURMAN, P. et ROBINSON J.R.

Diminished urinary excretion of citrate during deficiencies of K in man Lancet.
1953 - 2 - 656.

FREEMAN, S. et ELLIOTT, J.R.

The effect of fluoroacetate upon the plasma citrate
response to parathyroidectomy.
Endocrinology 1956 - 59 - 190.

FREEMAN, S. et CHANG, T.S.

Am. J. Physiol. 1950 - 160 - 335.
Role of Kidney and of citric acid in a production of
transient hypercalcemia following nephrectomy.

GAVALDA, J.

L'hyperparathyroïdie primitive (à propos de 10 obs.)
Thèse Toulouse 1964.
Impr. moderne édit.

HARRISON, H.E.

The relationships of vitamine D and parathyroid
hormone to citrate metabolism. Trans. conf. on metabolic
interrelations 1953 - 5 - 307.

HARRISON, H.E.

Mecanisms of action of vitamin D *Pediatrics*
1954 - 14 - 285.

HARRISON, H.E.

Inhibition of urine citrate excretion by aceta zolamide
administration.
The J. of Clin. Invest. 1955 - 11 - 1662.

HARRISON, H.E.

The Interrelation of citrate and calcium metabolism
The Am. J; of Med. 1956 - 10 - 1.

HARRISON, H.C. et H.E. et PARK, E.A.

Vitamin D and citrate metabolism. Effect by cortisol.
Proc. of the Soc for experiment. Biol. and Med.
1957 - 96 - 768.

HARRISON, H.C. et H.E. et PARK, E.A.

Vitamin D and citrate metabolism.
The Am. J. of Physiol. 1958 - 192 - 432.

HARRISON, H.C. et H.E.

Cortisol and citrate metabolism.
Am. J. of Physiol. 1959 - 5 - 943.

HARRISON M.T.

Proc. Roy. Soc. Med. 1960 - 53 - 869
Acromegaly treated by needle implantation of Au 198
seeds into the pituitary gland.

HASTINGS.

J. Biol. Chem. 1934 - 107 - 351.

HENNEMAN, P.H.

Effect of human growth hormone.
First International Congress of Endoc.
Copenhagen 1960.

HENNEMAN, P.H. - FORBES, A.P. - MOLDAWER, M. - DEMPSEY, E.
F. et CARROLL, E.L.

Effects of human growth hormone in man.
J. of clin. Invest. 1960 - 39 - 1223.

HENNEMAN, D.H. et HENNEMAN, P.H.

Effects of human growth hormone on levels of blood
and urinary carbohydrate.
J. Clin. Invest. 1960 - 39 - 1239.

HODGKINSON.

Citric acid and calcium metabolism.
Clinical Science 1963 - 24 - 167.

HODGKINSON.

Biochemical aspect of primary hyperparathyroidism
an analysis.
Clinical Science 1963 - 25 - 231.

KARAM, J. - HARRISON, M.T. - HARTOG, M. - FRASER, R.

Renal citrate and urinary calcium excretion.
The effects of growth hormone contrasted with those
of sodium.
Clinical Science 1961 - 21 - 265.

KISSIN, B. et LOCKS.

Proc. Soc. exp. Biol. 1941 - 46 - 216.

KISSIN, B. et KREEGER, N.

Serum citric acid in Paget's disease.
Am. J. Med. Sc. 1954 - 228 - 301.

KUYPER, A.C. et MATTILL, (H.A.).

Some aspect of citric acid metabolism.
J. Biol. Chem. 1933 - 103 - 51.

LEHMAN, D. - ENGEL, M.B. - LASKIN, D.M.

Changes in soluble citrate of pigeon bone during
egg laying.
Science 1959 - 130 - 3369.

LEJEUNE, E. - MALLET-GUY, P. - MOUNIER KUHN, A. - FEROLDI,
J. - BOUVIER, M. - TOURNIAIRE, J.

Un nouveau cas d'hyperparathyroïdie avec adénome
parathyroïdien.
Lyon. Méd. 1962 - 94 - 967.

LEJEUNE, E. - NOEL, G. - RUITTON, P. - VOLLE, L. - BOUVIER, M.
BERTRANO, J.N. - GRABER DUVERNAY, B.

Le dosage de l'hydroxyproline urinaire et ses applica-
tions cliniques. A paraître.

LEMON, H.M. et coll.

Brit. J. Cancer 1960 - 14 - 376.
Hypercitremia in human cancer.

LHEUREUX, M. et ROTH, G.

Influence on Parathyroïd extract on citric acid of serum.
Proc. Soc. Exper. Biol and Med. 1953 - 84 - 7.

LICHTWITZ, A. et PARLIER, R.

Calcium et maladies métaboliques de l'os (3 volumes)
Expansion scientifique française. Paris.

LICHTWITZ, A. - HIOCO, D. - PARLIER, R. - DE SEZE, S.

Acide citrique et métabolisme calcique.
Presse Méd. 1961 - 69 - 5 - 8 et 51 - 54.

LIEVRE, J.A. et coll.

Hyperparathyroïdisme avec néphrocalcinose.
Bull. Soc. Méd. Hop. Paris 1963 - 114 - 507.

LUCA, H.F. de - GRAN, F.C. - STEENBOCK, H. -
J. Biol. chem.
1957 - 224 - 201.

MALLETGUY, P. - LEJEUNE, E. - FEROLDI, J. - MICHOULIER, J.
Une nouvelle observation d'hyperparathyroïdie à
forme pancréatique.
Rev. Rhum. 31 - 210 - 1964.

MAC LEAN, F.C. - HASTINGS, A.N.
The state of calcium in the fluids of the body, the condi-
tions affecting the ionisation of calcium.
J. Biol. chem. 1938 - 108 - 285.

MARTENSON, J.
On the citric acid metabolism in the mammals.
Acta physiol. Scand. 1940 - 1 - suppl. 2.

NATELSON, S. - LUGOVOY, J.K. - PINCUS, J.B.
Determination of microquantities of citric acid in
biological fluids.
J. Biol. chem. 1947 - 170 - 597.

NATELSON, S. - PINCUS, J.B. - LUGOVOY, J.K.
J. Clin. Invest. 1948 - 27 - 446.

NATELSON, S. - PINCUS, J.B. - RANNAZZISI, G.
Dynamic control of calcium, phosphate, citrate and
glucose levels in blood serum.
Clin. chem. 9 - 31 - 1963.

- NATELSON, S. - RAMAZZISI, G. - PINCUS, J.
Effect of ACTH and vasopressin on serum calcium and
citrate levels in the rabbit.
Endocrinology 1965 - 77 - 108.
- NEUMAN, W.F. et NEUMAN, M.W.
The chemical dynamics of bone mineral.
Univ. Chicago Press. cité par Lichtwitz.
- NORDMANN R. - MARTY, A. - NORDMANN, J.
La citratémie au cours de l'insuffisance rénale.
Rev. Franç. études Clin. et Biol. 1959 - IV - 454.
- OESTBERG, O.
Citronen saure, in Blut und Harn.
Z. Ges. Exp. Med. 1934 - 94 - 442.
- OTTO, H.
Über die Bedeutung der Zitronen säureausscheidung
im Harn für die Diagnostik der Nierenfunktion.
Schweiz. Med. Wschr. 1957 - 87 - 968.
- PAVERO - RAVERA - BELLOTTI.
Influences de différentes hormones sur le citrate
osseux.
Arch. Maragliano 71 - 1961 - 451.
- PERKINS, H. et DIXON, T.F.
Parathyroid and bone citrogenase
Science. 1953 - 118 - 139.
- PINCUS, J. - NATELSON - LUGOVOY, J.K.
Proc. Soc. Exp. Biol and Med. 1951 - 78 - 24

PINCUS, J.

Electromyographic studies with pithuitary extract.
Endocrinology 1965 - 76 - 783.

RAISZ et TEPPERMAN.

Effect of changes in parathyroid activity on bone metabolism in vitro.
Endocrinology 1961 - 68 - 783.

RANNEY, R.E.

The effect of oestrone and parathyroid extract on bone citrate metabolism.
Endocrinology 1960 - 2 - 166.

RECHENBERGER, J. et BENNDORF, S.

Über den Citronensäurespiegel des Blutes.
Z. Klin. Med. 1957 - 154 - 648 et 660.

ROSE, A.

Proc. of the Roy. Soc. Med. 1959 - 52 - 345.

SCOTT, W. - HUGINS, C. et SELMAN, B.C.

J. Urol. 1942 - 50 - 202.

SHEAR. KRAMMER.

J. Biol. 1928 - 79 - 162.

SHOHL BUTLER.

New England J. Med. 1939 - 220 - 515.

SJÖSTROM.

Acta Chir. scand. 1937 - 79 - suppl. 49.

SHORR, E. - ALMY, T. - SLOAN, M. - TAUSKY, M. - TOSCANI.

Science 1942 - 96 - 587.

STEEN BOCK et BELLIN, S.

J. Biol. chem. 1953 - 20 - 985.

THUNBERG, T.

1933 - 3 - 149.

Fysiografiska Sällskapet.

WATSON, L.

Citrate metabolism in hyperparathyroidism.

Proc. of the Royal soc. of Med. 1959 - 52 - 346.

YENDT, E. - HOWARD, J.E.

Bull Johns Hopkins Hosp.

1955 - 96 - 101.

